

А. Н. Околоков

Диагностика болезней внутренних органов

Том 5

Диагностика болезней системы крови
Диагностика болезней почек

Москва

Медицинская литература

2001

УДК 616.1/4
ББК 54.1
О-51

Рецензент: проф. *Н. Е. Федоров*

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав

Автор, редакторы и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств, а также схем применения технических средств. Однако эти сведения могут изменяться. **Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.**

Окороков А. Н.

О-51 Диагностика болезней внутренних органов: Т. 5. Диагностика болезней **системы** крови. Диагностика болезней **почек**.: — М.: Мед. лит., 2001. — 512 с.: ил.

ISBN 5-89677-030-8

В пятом томе практического руководства для **врачей** освещены все современные аспекты диагностики болезней почек, а также заболеваний системы крови: геморрагических диатезов, **тромбофилического** синдрома, порфирий. В приложении приведены соответствующие разделы **МКБ-10**.

Для терапевтов, нефрологов, гематологов и врачей других специальностей.

УДК 616.1/4
ББК 54.1

ISBN 5-89677-030-8 (том 5)
ISBN 5-89677-016-2

© **Окороков А. Н.**,
изд. **Плешков Ф. И.**,
изд. **Чернин Б. И.**, 2001

СОДЕРЖАНИЕ

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ	1
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГЕМОСТАЗА	1
<i>Роль сосудистой стенки в осуществлении гемостаза</i>	1
Роль эндотелия в осуществлении гемостаза.....	2
Роль эндотелия в осуществлении вазоспастических реакций.....	4
Роль субэндотелия в осуществлении гемостаза.....	5
<i>Роль тромбоцитов в осуществлении гемостаза</i>	6
Регуляция продукции тромбоцитов.....	8
Ультраструктура зрелых тромбоцитов.....	9
Участие тромбоцитов в гемостазе.....	19
<i>Свертывающие факторы крови и пути их активации</i>	23
Характеристика факторов свертывания крови.....	25
Кининовая система и свертывание крови.....	36
<i>Схема свертывания крови</i>	37
Внутренний (плазменный) путь активации свертывания крови.....	38
Внешний (тканевый) путь активации свертывания крови.....	38
<i>Фибринолитическая система</i>	39
Фибринолитическая система плазмы.....	39
Ингибиторы свертывания крови (антикоагулянтная система).....	47
<i>Диагностика нарушений гемостаза</i>	52
Исследование сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза.....	52
Исследование плазменного (коагуляционного) гемостаза.....	56
Определение первичных физиологических антикоагулянтов.....	63
Исследование фибринолитической (плазминовой) системы.....	64
Определение маркеров внутрисосудистого свертывания.....	68
ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ	69
Анализ анамнестических данных.....	69
Анализ данных осмотра и физикального исследования больных.....	70
Анализ лабораторных исследований.....	73

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ.....	81
Механическая пурпура.....	81
Структурная неполноценность сосудистой стенки.....	82
Врожденная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера).....	82
Другие наследственные вазопатии, обусловленные структурной неполноценностью сосудистой стенки.....	85
Врожденные заболевания соединительной ткани.....	88
Синдром Элерса-Данло.....	88
Несовершенный остеогенез.....	91
Синдром Марфана.....	93
Эластическая псевдоксантома.....	95
Приобретенные повреждения соединительной ткани.....	95
Цинга.....	95
Стероид-индуцированная пурпура.....	96
Васкулиты.....	96
Микроскопический полиангиит.....	97
Лейкоцитокластический васкулит.....	97
Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха.....	98
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит.....	114
Пурпура, ассоциированная с парапротеинами.....	117
Миелома и амилоидоз.....	117
Гипергаммаглобулинемическая пурпура.....	118
Криофибриногенемическая пурпура.....	119
Пурпура, ассоциированная с заболеваниями кожи.....	119
Дермальные ангииты.....	120
Дермально-гиподермальные ангииты.....	122
Пурпура, ассоциированная с инфекцией.....	122
Фульминантная пурпура.....	123
Иммунопатогенная пурпура.....	123
Пурпура, обусловленная эритроцитарной аутосенсibilизацией.....	123
Пурпура, обусловленная аутосенсibilизацией к ДНК.....	124
Психогенная пурпура.....	124
Искусственно вызванная пурпура (имитационные формы геморрагического диатеза).....	124
Невропатическая кровоточивость и религиозные стигматы.....	124
Другие заболевания сосудов.....	124
Сахарный диабет.....	125
Лекарственно-индуцированные поражения сосудов.....	125
Варикозное расширение вен.....	125
Эмболизация холестерином (атероземболизм).....	125
Диффузная ангиокератома (болезнь Андерсона-Фабри).....	125
Классификация.....	126

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА 129

Тромбоцитопении.....129

Тромбоцитопении, обусловленные недостаточной продукцией тромбоцитов.....134

Тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением тромбоцитов или их потерей.....144

Тромбоцитопения, обусловленная нарушением распределения пулов тромбоцитов.....165

Тромбоцитопатии.....166

Наследственные тромбоцитопатии.....166

Приобретенные тромбоцитопатии.....179

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ (КОАГУЛОПАТИИ).....186

Наследственные коагулопатии.....186

Гемофилия А.....186

Гемофилия В (болезнь Кристмаса).....200

Гемофилия С (болезнь Розенталя).....202

Болезнь фон Виллебранда.....203

Наследственный дефицит фибриногена.....212

Наследственная дисфибриногенемия (фибриногенопатия).....217

Наследственный дефицит фактора XIII.....219

Наследственный дефицит протромбина (гипо- и диспротромбинемии).....221

Наследственный дефицит фактора V (парагемофилия).....223

Наследственный дефицит фактора VII.....224

Наследственный дефицит фактора X (болезнь Стюарта-Прауэра).....226

Наследственный дефицит фактора XII.....227

Наследственный дефицит прекалликреина (фактора Флетчера) ... 228

Наследственный дефицит высокомолекулярных кининогенов.....229

Комбинированные наследственные коагулопатии.....230

Дифференциальная диагностика наследственных коагулопатии.....230

Приобретенные коагулопатии.....232

Дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания.....232

Приобретенные коагулопатии, связанные с патологией печени.....237

Коагулопатии, связанные с ускоренным разрушением факторов свертывания крови.....241

Приобретенные коагулопатии, обусловленные появлением ингибиторов свертывающих факторов.....241

Коагулопатии, обусловленные действием других факторов, оказывающих смешанное влияние на гемостаз.....	252
Приобретенный дефицит отдельных факторов свертывания.....	254
Лабораторные тесты в дифференциальной диагностике приобретенных коагулопатий.....	258

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ГИПЕРФИБРИНОЛИЗОМ.....259

Наследственный гиперфибринолиз.....259	259
Наследственный дефицит α_2 -ингибитора плазмина.....	259
Дефицит ингибитора активатора плазминогена первого типа.....	260
Наследственное увеличение содержания в плазме тканевого активатора плазминогена.....	260
Появление в крови мутантного α_1 -антитрипсина.....	261
Приобретенный гиперфибринолиз.....261	261

СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ.....264

Основные причины развития ДВС.....264	264
Патогенез.....266	266
Повреждение тканей и поступление в кровоток прокоагулянтов.....	266
Гиперпродукция прокоагулянтов системой мононуклеарных фагоцитов.....	267
Повреждение эндотелия и активация внутреннего пути активации свертывания крови.....	267
Агрегация форменных элементов крови.....	268
Интенсивное образование тромбина и развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.....	269
Снижение функции противосвертывающих и противоагрегационных механизмов.....	270
Развитие коагулопатий и тромбоцитопении потребления.....	270
Активация фибринолитической и протеолитической систем.....	270
Снижение выделительной функции системы мононуклеарных макрофагов.....	272
Основные патоморфологические проявления ДВС.....273	273
Классификация.....274	274
Этиологический вариант.....	274
Течение ДВС-синдрома.....	274
Фазы (стадии) ДВС-синдрома.....	276
Формы ДВС-синдрома.....	276
Клинико-патогенетические варианты (В. Г. Лычев, 1998).....	276

Клиническая картина	276
Клиническая картина острого ДВС-синдрома.....	277
Клиническая картина подострого течения ДВС-синдрома.....	280
Клиническая картина хронического ДВС-синдрома.....	280
Клиническая картина рецидивирующего ДВС-синдрома.....	281
Латентное течение ДВС-синдрома.....	281
Лабораторная диагностика	281
Изменение показателей тестов	
сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.....	281
Изменение показателей, характеризующих	
коагуляционный гемостаз.....	282
Изменение первичных физиологических антикоагулянтов.....	284
Изменение показателей фибринолитической системы.....	284
Определение маркеров диссеминированного	
внутрисосудистого свертывания.....	284
Диагноз	288
 ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ	 292
Первичные (наследственные)	
тромбофилические состояния	292
Дефицит протеина С.....	292
Резистентность фактора V к активированному протеину С.....	296
Дефицит протеина S.....	297
Дефицит тромбомодулина.....	298
Дефицит антитромбина III.....	298
Дефицит гепаринового кофактора II.....	300
Мутация протромбина.....	300
Снижение интенсивности лизиса тромба.....	300
Гомоцистеинемия.....	302
Общие закономерности диагностики врожденных	
(первичных) тромбофилических состояний.....	304
Вторичные (приобретенные)	
тромбофилические состояния	305
Заболевания сосудов.....	305
Нарушение реологии крови.....	305
Патология тромбоцитов.....	307
Изменения гемостатических протеинов.....	307
Антифосфолипидный синдром.....	308
Синдром диссеминированного внутрисосудистого	
свертывания крови.....	309
Воспалительные заболевания толстой кишки.....	309
Приобретенный дефицит антикоагулянтов —	
антитромбина-III, протеина С.....	309
Программа обследования больных с тромбофилическими	
состояниями	309

ПОРФИРИИ	311
Стадии биосинтеза гема	312
1. Синтез δ -аминолевулиновой кислоты.....	312
2. Синтез порфобилиногена.....	312
3. Образование гидроксиметилбилана.....	312
4. Образование уropпорфириногена III.....	312
5. Образование коpпорфириногена III.....	312
6. Синтез протопорфириногена-III.....	312
7. Образование протопорфириногена IX.....	313
8. Образование гема.....	313
Классификация порфирий	313
Порфирии с кожной фотосенсибилизацией	316
Врожденная эритропоэтическая порфирия (порфирия Гюнтера).....	316
Поздняя кожная порфирия.....	318
Гепатоэритропоэтическая порфирия.....	326
Протопорфирия (эритропоэтическая протопорфирия).....	328
Острые или индуцированные порфирий	331
Порфирии с неврологическими проявлениями.....	332
Порфирии с неврологическими нарушениями и кожной фотосенсибилизацией.....	341
Двойные порфирии	345

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

ОСТРЫЙ НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ	349
ОСТРЫЙ ДИФУЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ	349
Иммунокомплексный гломерулонефрит.....	351
Малоиммунный (пауциммунный) гломерулонефрит.....	359
Гломерулонефрит, обусловленный появлением антител к базальной мембране капилляров — антительный (анти-БМК) гломерулонефрит.....	359
Гломерулонефрит, обусловленный молекулярной мимикрией.....	360
Синдром острого воспаления клубочков.....	361
Сердечно-сосудистый синдром.....	361
Отечный синдром.....	361
Церебральный синдром.....	362
Клинические формы.....	362
Клинико-лабораторные особенности патогенетических вариантов острого диффузного гломерулонефрита (острого нефритического синдрома)	363

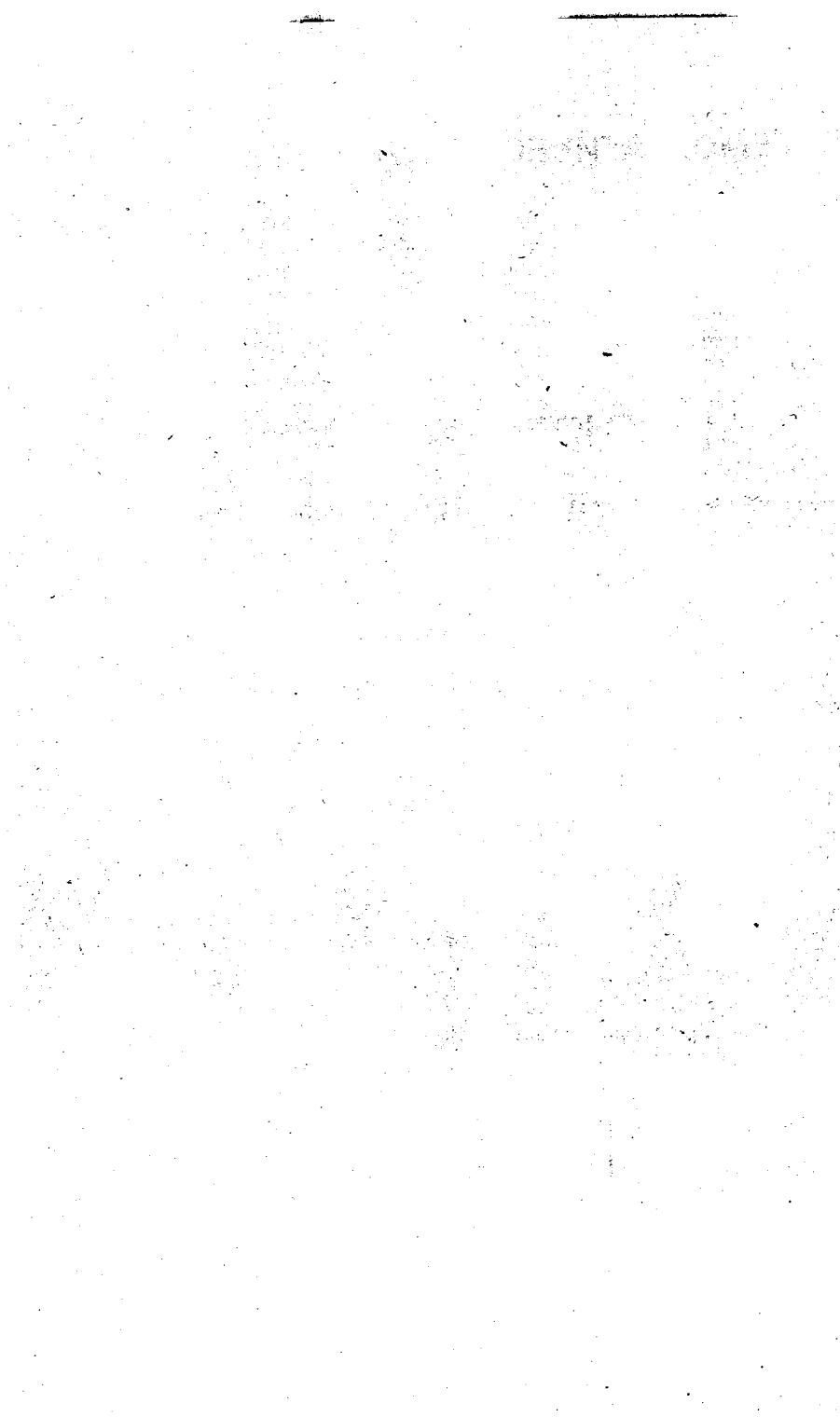
БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ.....	372
ХРОНИЧЕСКИЙ НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ.....	376
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ.....	402
<i>Острый интерстициальный нефрит.....</i>	<i>402</i>
<i>Хронический интерстициальный нефрит.....</i>	<i>406</i>
<i>Радиационная нефропатия.....</i>	<i>411</i>
<i>Балканская нефропатия.....</i>	<i>411</i>
<i>Аналгетическая нефропатия.....</i>	<i>411</i>
ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ.....	415
АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК.....	432
AGel-амилоидоз.....	436
AApoA1-амилоидоз.....	436
AFibA-амилоидоз.....	436
ALys-амилоидоз.....	436
Синдром Майкла и Уэльса.....	436
Приобретенный амилоидоз.....	436
НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.....	450
Заболевания почек.....	450
Болезни нарушения обмена веществ.....	451
Системные заболевания соединительной ткани.....	451
Инфекции и инвазии.....	451
Опухолевые заболевания.....	451
Аллергические заболевания.....	451
Нарушения почечного кровообращения.....	451
Поражения печени.....	452
Системные васкулиты.....	452
Отравления и медикаментозные воздействия.....	452
Нефротический синдром при трансплантации почек.....	452
ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.....	457
ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.....	469

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AANF	предсердный натрийуретический фактор (atrial natriuretic factor)
AH	тяжелые цепи иммуноглобулинов (amyloid heavy)
AL	легкие цепи иммуноглобулинов (amyloid light)
apo SAA	острофазный белок, специфический компонент липопротеинов высокой плотности (aposerum associated amyloid)
ELISA	метод иммуноферментного анализа с кардиолипином (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
GM-CFF	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GP	гликопротеиновый рецептор
HPA	специфические антигены тромбоцитов человека
Ig	иммуноглобулин
INR	международное нормализованное отношение (International Normalized Ratio)
ISI	международный индекс чувствительности (International Sensitivity Index)
NS	вирусные неструктурные белки
PPGSS	синдром папулезно-пурпурной сыпи «перчатки и носки» (popular-purpuric Gloves un Socks Syndrome)
PrP	прионовый белок
TdT	терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза
TGF	трансформирующего фактора роста
АД	артериальное давление
АДФ	аденозиндифосфорная кислота
АИТП	аутоиммунная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
АЛК	аминолевулиновая кислота
анти-БМК	антитела к базальной мембране капилляров
АНЦА	антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
АТ-III	антитромбин-III
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БАК	бактериологический анализ крови
БПГН	быстропрогрессирующий гломерулонефрит
ВАМ	молекула внутриклеточной адгезии
ВМКГ	высокомолекулярный кининоген
ГОДК	гидроксиоктадекадиеновая кислота
ГТФ	гуанозинтрифосфат
ГЭТК	гидроксиэйкозотетраеновая кислота

ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДДАВП	L-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИАП	ингибитор активатора плазминогена
ИИ	иммунологическое исследование
ИПТФ	ингибитор пути тканевого фактора
ИПТФ	ингибитор пути тканевого фактора
кДа	килодальтон
КОЕ-ГЭММ(Т)	колониеобразующая единица гранулоцитарно-эритроцитарно-моноцитарно(макрофагально)-мегакариоцитарная(Т-лимфоцитарная)
КОЕ-Мег	колониеобразующая единица мегакариоцитарная
КОЕ-Мег-Э	колониеобразующая единица мегакариоцитарно-эритроцитарная
ЛАМР	лизосомально-ассоциированный мембранный рецептор
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
НАТП	неонатальная аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура
НС	нефротический синдром
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОПН	острая почечная недостаточность
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПБГ	порфибилиноген
ПВ	протромбиновое время
ПДРФ	полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
ПДФ	продукты деградации фибриногена и фибрина
ПСГН	постстрептококковый гломерулонефрит
РФМК	растворимый фибринмономерный комплекс
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СРП	С-реактивный протеин
ТТХ	трифенилтетразолий хлорид
ТЭАМ	тромбоцитарно-эндотелиальная адгезия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФЛ	фосфолипид
ФНО	фактор некроза опухоли
ХГ	хронический гломерулонефрит
ХП	хронический пиелонефрит
ХПН	хроническая почечная недостаточность
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЭДТА	этилендиаминтетраацетат
ЭКГ	электрокардиограмма

Диагностика болезней системы крови



ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Геморрагические диатезы — это группа заболеваний и синдромов, объединенных ведущим клиническим признаком — повышенной кровоточивостью, обусловленной дефектом одного или нескольких компонентов системы гемостаза. В соответствии с основными патогенетическими механизмами можно выделить следующие группы геморрагических диатезов:

- вследствие количественного дефицита тромбоцитов или в связи с нарушением их **адгезивно-агрегационной функции** (тромбоцитопении и **тромбоцитопатии** — патология тромбоцитарного звена гемостаза);
- вследствие наследственного или **приобретенного дефицита плазменных факторов свертывания (коагулопатии)**;
- вследствие избыточного фибринолиза (**гиперфибринолитические геморрагии**);
- вследствие патологии сосудистой стенки.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза — это биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, с **другой**, — предупреждающая и купирующая **кровотечения** (З. С. Баркаган, А. П. Мамот, 1999).

В осуществлении гемостаза принимают участие:

- стенки кровеносных сосудов;
- клетки крови, в первую очередь тромбоциты;
- плазменная свертывающая и **противосвертывающая системы**;
- **фибринолитическая** система.

Сосудистая стенка (эндотелий и **субэндотелиальный слой**) вместе с тромбоцитами осуществляют первичный **сосудисто-тромбоцитарный** гемостаз. Вторичный гемостаз включает активацию свертывающих плазменных факторов.

РОЛЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ГЕМОСТАЗА

В ответ на повреждение тканей микрососуды **спазмируются**, что приводит к временному запустеванию капилляров и венул и кровотечение из них в первые 20–30 с не возникает. Таким образом, вазоспастическая реакция мелких сосудов является своего рода первой защитной реакцией, развивающейся при повреждении тканей. **Вазоспа-**

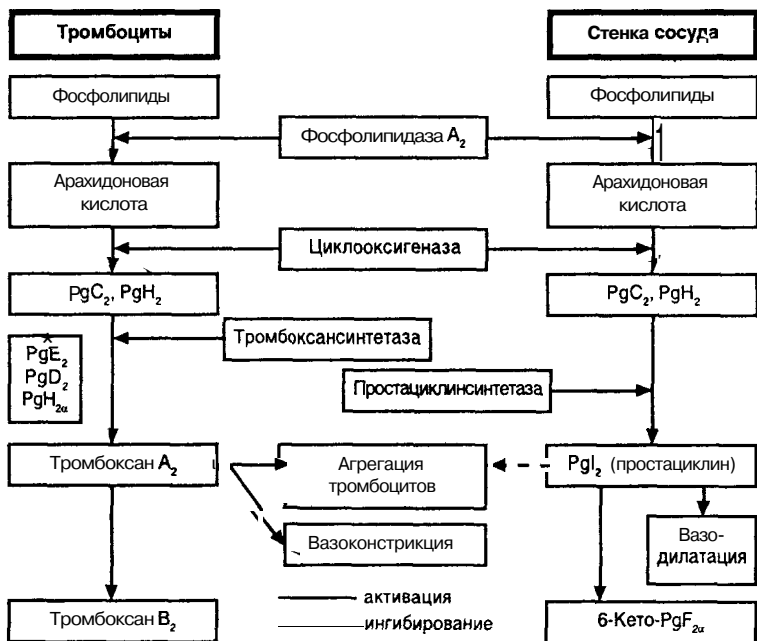
стическая реакция обусловлена сокращением гладкомышечных клеток сосудов, развивающимся под влиянием активных веществ, вырабатываемых тромбоцитами (серотонин, тромбоксан A_2) и эндотелием (эндотелины).

Роль эндотелия в осуществлении гемостаза

Эндотелий обладает сосудосуживающей и сосудорасширяющей способностями, а также антитромботическим потенциалом и способностью продуцировать вещества, которые усиливают агрегацию тромбоцитов и свертывание крови.

В нормальных условиях эндотелий неповрежденных кровеносных сосудов предупреждает образование тромбов. Тромборезистентность (антикоагулянтная активность) эндотелия обусловлена:

- синтезом простагландина I_2 или *простациклина*, образующегося из арахидоновой кислоты (рис. 1); простациклин обладает мощным антиагрегантным и сосудорасширяющим эффектом;
- синтезом и экспрессией на цитоплазматической мембране эндотелиоцитов гликопротеина *тромбомодулина*, активно влияющего на тромбин. На тромбомодулине адсорбируется тромбин, после чего свойства тромбина значительно изменяются. Он теряет свою проко-



- Рис. 1. Схема синтеза простациклина и тромбоксана A_2 и их участие в регуляции функции тромбоцитов (З. С. Баркаган, А. П. Момот, 2000).

агулянтную активность (способность активировать тромбоциты, факторы V и VIII и расщеплять фибриноген), но приобретает способность активизировать первичные антикоагулянты протеины C и S. Комплекс **тромбомодулин + тромбин** подвергается **эндоцитозу** и деградации в **эндотелиоцитах**. Тромбомодулин ингибирует также **протромбиназу** путем связывания фактора Ха;

- синтезом *тканевого активатора плазминогена*, который стимулирует фибринолиз;
- синтезом *«ингибитора пути тканевого фактора»* (ИПТФ). Он находится в гранулах эндотелиоцитов и освобождается из них при воздействии на эндотелий тромбина. ИПТФ ингибирует активность фактора Ха, затем комплекс ИПТФ + Ха взаимодействует с комплексом Villa + тканевый фактор, в результате чего подавляется каталитическая активность последнего;
- синтезом *урокиназы*, обладающей **тромболитической** активностью;
- синтезом антикоагулянта *протеина S*, который обладает самостоятельной **антикоагулянтной** активностью (ингибирует комплексы IXa-Villa и Ха-Va), а также выполняет роль кофактора, стимулирующего активность антикоагулянта протеина C;
- экспрессией на поверхности эндотелиоцитов рецепторов для активированного антикоагулянта протеина C;
- синтезом эндотелием из линолевой кислоты *13-гидроксооктадекадиеновой кислоты*, которая ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также активность **тромбоксана**;
- « продукцией *азота оксида*, который является не только вазодилатором, но и активным **антиагрегантом**. **Антиагрегантный эффект азота оксида** обусловлен активацией **гуанилатциклазы** тромбоцитов и угнетением рецепторов GP IIb-IIIa;
- фиксацией на поверхности эндотелия комплекса **гепарин-антитромбин-III**;
- наличием на поверхности эндотелия отрицательно заряженных **гликозаминогликанов**, которые усиливают **противотромботический потенциал**;
- элиминацией из крови активированных факторов свертывания.

Таким образом, неповрежденный эндотелий обладает антикоагулянтной, **антитромботической** активностью и обеспечивает свободный ток крови по кровеносным сосудам.

Под влиянием различных патологических факторов происходит повреждение сосудов и **антитромботический эндотелиальный потенциал** меняется на **тромбогенный**. Такими повреждающими эндотелий факторами являются экзо- и эндотоксины (в первую очередь бактериальные); **атеросклеротический процесс**; иммунные комплексы; **антиэндотелиальные** и **антифосфолипидные** антитела; медиаторы воспаления (**провоспалительные простагландины, интерлейкины**, фактор некроза опухоли, **лейкотриены** и др.); высокая активность клеточных и плазменных **протеолитических ферментов** (**эластазы, трипсина** и др.); **диабетическая ангиопатия**.

Прокоагулянтная активность эндотелия (тромбогенный потенциал) обеспечивается:

- продукцией фактора фон Виллебранда и тромбосана A_2 , которые стимулируют адгезию и агрегацию тромбоцитов;
- продукцией цитокинов — фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1, обладающих прокоагулянтной активностью;
- способностью синтезировать факторы, участвующие в свертывании крови (факторы V и XI, фибриноген) и активировать фактор XII;
- экспрессией на поверхности эндотелиоцитов тканевого фактора, что резко ускоряет зависимую от фактора VIIa активацию факторов IX и X, и, следовательно, образование протромбокиназы;
- продукцией ингибиторов активатора плазминогена 1-го и 2-го типов, что обуславливает угнетение фибринолиза;
- наличием на поверхности эндотелиоцитов участков связывания для факторов IX, IXa, X, Xa, XII, калликреина и тромбина;
- синтезом эндотелиоцитами эндотелина-1, который не только вызывает вазоконстрикцию, но также повышает адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Роль эндотелия в осуществлении вазоспастических реакций

Возникающая при повреждении мелких сосудов вазоконстрикторная реакция направлена на ограничение кровопотери. Она развивается под влиянием ряда биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием и тромбоцитами.

Эндотелий синтезирует вазоконстрикторные вещества — эндотелин-1 и ангиотензин-II (в эндотелиоцитах происходит превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II).

В настоящее время известны три типа эндотелинов — эндотелин-1, 2, 3. Все они оказывают влияние на сосудистый тонус, клеточную пролиферацию и синтез гормонов.

Эндотелин-1 синтезируется эндотелиальными клетками. Эндотелин образуется из предшественника big-эндотелина (большого эндотелина) под влиянием эндотелинконвертирующего фермента, который локализуется в гранулах Вайбеля-Паладе эндотелиоцитов, а также на поверхности гладкомышечных клеток сосудов. Расщепление big-эндотелина происходит в эндотелиоцитах и, в меньшей степени, на поверхности клеток гладкой мускулатуры сосудов. Образование эндотелина-1 стимулируется ангиотензином-II, аргинин-вазопрессином, липопротеинами низкой плотности, трансформирующим фактором роста, щелочным фактором роста фибробластов, инсулиноподобным фактором роста-1. Синтез эндотелина-1 ингибируется азота оксидом, простаглинном, PgE_2 , атриопептидом.

Существуют три типа рецепторов для эндотелинов — A, B (B_1 , B_2) и C. Эндотелиновый рецептор A локализуется на гладкомышечных клетках, кардиомиоцитах, а также в ткани мозга и легких, и высокоаффинно взаимодействует с эндотелином-1. Эндотелиновый рецептор B

располагается преимущественно на эндотелиоцитах и с одинаковой чувствительностью связывается со всеми тремя видами **Эндотелинов**.

В настоящее время установлено наличие двух подтипов В-рецепторов — V_1 и V_2 . **Эндотелииновые** рецепторы V_1 локализуются преимущественно в эндотелиальных клетках сосудов и участвуют в процессах вазодилатации. **Эндотелииновые** рецепторы V_2 присутствуют в гладкой мускулатуре сосудов и при их возбуждении развивается **вазоконстрикторный эффект**.

Эндотелииновый рецептор типа С до сих пор остается малоизученным. Существует предположение, что действие эндотелина-3 опосредуется именно через **эндотелииновый** рецептор С-типа (Deedwania, 1999).

Эндотелин-1 является мощным сосудосуживающим фактором. **Вазоконстрикция**, обусловленная **эндотелином-1**, опосредуется через **эндотелииновый** рецептор А. При этом наблюдается следующая последовательность: **эндотелин-1** → **эндотелииновый** рецептор А на гладкомышечных клетках сосудов → активация **G-протеина** → активация **фосфолипазы С** → длительное повышение концентрации кальция в **гладкомышечных** клетках сосудов → **вазоконстрикция**.

Период полувыведения **эндотелина-1** составляет около 4–7 мин.

При взаимодействии **эндотелина-1** с В-рецепторами развивается различный эффект в зависимости от подтипов В-рецепторов. Возбуждение V_1 -**эндотелииновых** рецепторов вызывает вазодилатацию благодаря высвобождению эндотелием вазодилаторов: азота оксида, простациклина (PgI_2), **адреномедуллина**; при возбуждении V_2 -**эндотелииновых** рецепторов развивается **вазоконстрикция**.

Эндотелин-2 продуцируется преимущественно в почках и кишечнике, в небольшом количестве — в миокарде, плаценте, матке, взаимодействует с А-рецепторами и также оказывает **вазоконстрикторный эффект**, но менее выраженный по сравнению с **эндотелином-1**.

Эндотелин-3, подобно **эндотелину-1**, циркулирует в плазме крови, источник его синтеза не известен. **Эндотелин-3** обнаруживается в большом количестве в головном мозге и играет большую роль в развитии и пролиферации нейронов и **астроцитов**. **Эндотелин-3** обнаруживается также в желудочно-кишечном тракте, легких и почках. Свои эффекты **эндотелин-3** реализует через **Эндотелииновые В-рецепторы**, при этом происходит активация **фосфатидилинозитол-специфичной фосфолипазы С** с последующим увеличением содержания в **гладкомышечных** клетках сосудов азота оксида и циклического **гуанозинмонофосфата**, что приводит к вазодилатации.

Таким образом, в семействе **эндотелинов** именно **эндотелин-1** играет ведущую роль в осуществлении сосудистого спазма.

Более подробно об **эндотелинах** см. в гл. «Артериальные гипертензии».

Роль субэндотелия в осуществлении гемостаза

Под монослоем эндотелиальных клеток располагается субэндотелий, состоящий из базальной мембраны, эластичной соединительной

ткани и коллагеновых волокон. В субэндотелиальном слое содержится ряд веществ, которые секретируются эндотелиальными клетками: эластин, ламинин, витронектин, ингибиторы протеаз, фибронектин, мукополисахариды, протеазы, фактор фон Виллебранда.

Субэндотелиальный слой играет огромную роль в осуществлении гемостаза. При повреждении эндотелия субэндотелиальный слой обнажается, происходит изменение формы тромбоцитов и начинается их адгезия. Она опосредована взаимодействием тромбоцитов с фактором фон Виллебранда, коллагеном и другими веществами, содержащимися в субэндотелии. Адгезированные тромбоциты активируются, секретируют содержимое своих гранул, что способствует агрегации, образованию тромбоцитарного тромба и активации системы свертывания крови.

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ГЕМОСТАЗА

Тромбоциты (кровяные пластинки) — безъядерные клетки, являющиеся фрагментами цитоплазмы костномозговых мегакариоцитов и играющие ключевую роль в процессах сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Наряду с важнейшей ролью в гемостазе тромбоциты играют также значительную роль в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, в отторжении трансплантатов, в развитии васкулитов, опухолевых метастазов (Kuter, 1991).

В крови здоровых людей содержится $170\text{--}350 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов (З. С. Баркаган, А. П. Мамот, 1999), продолжительность жизни тромбоцита составляет 7–10 дней.

Этапы образования тромбоцитов в костном мозге можно представить следующим образом: стволовая кроветворная клетка → колониеобразующая единица гранулоцитарно-эритроцитарно-моноцитарно(макрофагально)-мегакариоцитарная(Т-лимфоцитарная) (КОЕ-ГЭММ(Т)) → клетка-предшественница миелопоэза → колониеобразующая единица мегакариоцитарно-эритроцитарная (КОЕ-Мег-Э) → колониеобразующая единица мегакариоцитарная (КОЕ-Мег) → мегакариобласт → промегакариоцит → мегакариоцит → тромбоциты.

Тромбоциты образуются из мегакариоцитов. Как и другие костномозговые клетки, мегакариоцит происходит из полипотентной стволовой кроветворной клетки. Предшественниками мегакариоцитов являются колониеобразующая мегакариоцитарная единица (клетка), мегакариобласт, промегакариоцит. Колониеобразующая мегакариоцитарная единица способна к митозу. Из нее образуется мегакариобласт, который постепенно теряет способность к делению, но продолжает репликацию ДНК (эндомитоз). В результате этого процесса образуются мегакариоциты.

Мегакариобласт является первой морфологически распознаваемой клеткой мегакариоцитарного гемопоэза. Он имеет диаметр около 20–25 мкм. Ядро мегакариобласта округлое, занимает большую часть клет-

ки, хроматин ядра имеет нежную структуру, но в отдельных местах нити хроматина утолщены. Ядро содержит 1–3 нуклеолы. Цитоплазма мегакариобласта базофильная и окружает ядро в виде узкого ободка, возле ядра окраска цитоплазмы более светлая, в отдельных участках цитоплазмы наблюдаются выросты. Цитоплазма не содержит включений.

Промегакариоцит имеет диаметр около 30–50 мкм. Его ядро несколько вытянуто, полисегментарно, четко отграничено от цитоплазмы. Нуклеол в ядре нет. Цитоплазма промегакариоцита базофильна, может содержать азурофильную зернистость.

Мегакариоцит являются самыми крупными костномозговыми клетками, имеют диаметр около 50–120 мкм. Ядро мегакариоцита имеет причудливую форму, полиплоидное, хроматин ядра плотный. Объем цитоплазмы значительно превышает величину ядра (ядерно-цитоплазматическое соотношение может быть 1:12 и даже больше), в ней хорошо определяется азурофильная зернистость.

Описаны следующие стадии созревания мегакариоцитов:

- стадия I — базофильный мегакариоцит с дольчатым ядром, напоминающим голову лошади; цитоплазма базофильная; вокруг центрального расположены азурофильные гранулы; величина клетки 20–25 мкм;
- стадия II — зернистый мегакариоцит с многодольчатым ядром, ацидофильной цитоплазмой, многочисленными азурофильными гранулами; величина клетки 25–50 мкм;
- стадия III — зрелый мегакариоцит спикнотичным ядром; содержит группы азурофильных гранул (по 10–12 гранул); величина клетки > 50 мкм.

Количество мегакариоцитов в костном мозге обычно составляет меньше 1% всех ядросодержащих клеток костного мозга, абсолютное их количество равно $6.1 \pm 0.7 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела. Небольшое количество мегакариоцитов может обнаруживаться в легких.

Процесс образования тромбоцитов из мегакариоцитов стимулируется **тромбопоэтином** (см. далее)

По мере созревания мегакариоцита завершается эндомитоз, и в цитоплазме его появляются гранулы (α -гранулы, плотные и лизосомные гранулы), цитоплазма **разделяется** демаркационными перегородками на полоски, напоминающие четки из отдельных тромбоцитов. Из «**тромбоцитарных** четок» образуются выпячивания цитоплазмы мегакариоцитов (псевдоподии), которые проходят через миграционные поры эндотелия костномозговых синусов в циркуляцию, где распадаются на тромбоциты. Механизм образования тромбоцитов (**отшнуровки**) до конца не выяснен. Кстати, существует точка зрения (Beutler, 1993), согласно которой мегакариоциты или крупные фрагменты их цитоплазмы попадают в легочный кровоток и только там распадаются на тромбоциты. Каждый мегакариоцит способен продуцировать около 1000–2000 тромбоцитов (Kuter, 1996).

Тромбоциты имеют форму округлых или овальных плоских дисков диаметром от 1 до 5 мкм. В противоположность мегакариоцитам тром-

боциты не имеют ядра, цитоплазма их светло-голубая, содержит красно-фиолетовые гранулы.

Циркуляция тромбоцитов начинается с того, что они вначале мигрируют в селезенку, затем через 8–9 ч снова возвращаются в кровоток. Около 70–75% всех тромбоцитов циркулирует в крови, около 25–30% тромбоцитов находится в селезенке и составляет мобильный (обменный) пул тромбоцитов. Циркулирующие тромбоциты неоднородны по величине и плотности. Различают зрелые тромбоциты (около 87%), юные (незрелые) тромбоциты (около 3.2%) и формы раздражения (около 2.5%) (Г. И. Козинец, 1998). Kaushansky (1995) указывает, что активность тромбоцитов в определенной мере зависит от их «возраста». Более молодые тромбоциты **отшнуровываются** от мегакариоцитов меньшей плоидности, имеют большие размеры и большее число гранул, в гемостатическом отношении более активны, чем старые. При старении тромбоциты уменьшаются, теряют α -гранулы, разрушаются и элиминируются ретикулогистиоцитарной системой. В норме разрушение тромбоцитов соответствует их продукции, что составляет в сутки 3500–4300 пластинок на 1 мкл крови (Г. И. Козинец, 1998).

Регуляция продукции тромбоцитов

Основным и универсальным фактором, стимулирующим образование мегакариоцитов и тромбоцитов, является **тромбоцитопоэтин** (тромбопоэтин). Определенную роль в регуляции тромбоцитопоэза играют также **цитокины KL** (фактор стволовых клеток); **интерлейкины** — 3, 6, 11; **гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор** (GM-CFF).

Тромбоцитопоэтин (тромбопоэтин) — специфический **цитокин**, регулирующий тромбоцитопоэз, идентифицирован в 1994 г., представляет собой полипептид, состоящий из 353 аминокислот с молекулярной массой 36 килодальтон. Тромбопоэтин состоит из 3 регионов: сигнального, **эритропоэтиноподобного** и богатого углеводами. Сигнальный пептид состоит из 21 аминокислоты; первые 153 аминокислоты **эритропоэтиноподобного** региона на 23% гомологичны **эритропоэтину**, в этом же регионе содержатся 4 цистеиновых и 2 аргининовых основания.

Ген, кодирующий синтез **тромбопоэтина**, располагается на хромосоме 3q (Sohma, Akahori, Seki, 1994; Foster и соавт., 1994).

Тромбопоэтин образуется в печени (Stoffeli соавт., 1996; Shimada и соавт., 1995), однако небольшие количества тромбопоэтина обнаруживаются в почках, мозге и яичниках. Тромбопоэтин в организме не депонируется, а сразу высвобождается и поступает в кровоток после синтеза.

Тромбопоэтин стимулирует образование клеток-предшественниц мегакариоцитов, созревание мегакариоцитов, их плоидность, образование тромбоцитов и их агрегацию (Choi, Nichol, Hokom и соавт., 1995). Экспериментальными исследованиями Kaushansky (1995) установлено, что, хотя тромбопоэтин является универсальным **стимулято-**

ром мегакариоцитопоза, однако на ранних этапах, на уровне стволовой клетки-предшественницы мегакариоцитопоза выраженным стимулирующим эффектом обладает **интерлейкин-3**.

В настоящее время принято считать, что роль **тромбопоэтина** в регуляции **тромбоцитопоза** возрастает по мере созревания клеток. На уровне ранних этапов развития (стволовая кроветворная клетка → КОЭ-ГЭММ(Т) → клетка-предшественница миелопоэза → КОЕ-Мег-Э → колониеобразующая единица мегакариоцитарная) проявляется выраженный стимулирующий эффект цитокинов **интерлейкина-3**, фактора стволовых клеток, фактора, **индуцирующего** лейкоцитоз; на этих этапах развития **тромбопоэтин** играет стимулирующую роль, но менее значимую по сравнению с другими **гемопоэтическими** цитокинами. На последующих стадиях тромбоцитопоза (**мегакариобласт** → **промегакариоцит** → **мегакариоцит**) стимулирующая роль наряду с **тромбопоэтином** принадлежит также **интерлейкину-6**, **интерлейкину-11** и фактору, индуцирующему лейкоцитоз.

Заключительный этап тромбоцитопоза (**мегакариоцит** → **тромбоцит**) стимулируется исключительно **тромбопоэтином**.

Регуляция тромбоцитопоза осуществляется путем изменения уровня **тромбопоэтина** по принципу обратной связи в крови. Содержание **тромбопоэтина** в крови регулируется самими тромбоцитами, которые связывают его своими рецепторами (Kutter, Rosenberg, 1995). **Тромбопоэтин** выделяется в кровь с постоянной скоростью, однако при **тромбоцитопении** клиренс **тромбопоэтина** резко снижается, уровень его в крови резко возрастает, **мегакариоцитопоз** в костном мозге и продукция тромбоцитов увеличиваются. При повышении количества тромбоцитов в крови клиренс **тромбопоэтина** увеличивается, его концентрация в крови снижается, что приводит к уменьшению интенсивности мегакариоцитоза и соответственно — снижению тромбоцитопоза.

Ультраструктура зрелых тромбоцитов

Электронномикроскопическое исследование зрелых тромбоцитов позволило выделить следующие основные структуры тромбоцитов:

- **цитоплазматическую мембрану и гликокаликс;**
- **субмембранное пространство**, которое соединяет мембрану и внутреннюю часть клетки;
- **цитоскелет** тромбоцита (золь-гель-зона), который содержит **матрикс** тромбоцита;
- **органеллы**, которые включают гранулы, плотные тельца, лизосомы, митохондрии. Эти органеллы играют важную роль в осуществлении ответной реакции тромбоцитов на такие экзогенные стимулы, как коагуляция, инфекция, наличие инородных тел.

Цитоплазматическая мембрана и гликокаликс

Цитоплазматическая мембрана имеет толщину **7.5 нм** и покрыта **гликокаликсом** («плазматической атмосферой»). Гликокаликс представляет собой аморфный белковый слой, который имеет толщину от **10 до 50 нм**.

На поверхности **гликокаликса** могут осаждаться факторы свертывания крови I, V, VIII, X, XI, XII и XIII, транспортируемые тромбоцитами к месту кровотечения. Все эти факторы свертывания избирательно адсорбируются на тромбоцитах и способствуют образованию комплекса **протромбиназы**, состоящего из факторов Va, Ха и ионов кальция.

Под влиянием **протромбиназы** происходит превращение протромбина в тромбин

В **гликокаликсе** инкорпорированы **гликопротеиновые** рецепторы (Ia, Ib, Ic, Ha, Пб, III, IV, V и IX), которые играют важную роль в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов.

Под **гликокаликсом** расположена двухслойная **фосфолипидная цитоплазматическая мембрана**, которая представляет собой своеобразный физический и химический барьер между внутриклеточным и внеклеточным содержимым тромбоцитов. **Цитоплазматическая мембрана** содержит около 57% всех **тромбоцитарных фосфолипидов**. В **цитоплазматической мембране** расположены также Na^+ - K^+ АТФ-насос, который обеспечивает трансмембранный градиент, и **пластиночный фактор VIII** (фактор фон Виллебранда), играющий важную роль в ускорении процесса свертывания крови.

Цитоплазматическая мембрана тромбоцитов образует большое количество каналов, которые проникают внутрь тромбоцитов и имеют наружные выходы в виде устьев (З. С. Баркаган, А. П. Момот, 1999). Вследствие этого **гликокаликс** не только окружает тромбоциты, но и проникает внутрь клеток.

Субмембранное пространство

Субмембранное пространство располагается под цитоплазматической мембраной, в нем содержится система филаментов, которая сходна с **микрофиламентами** и **субмикрофиламентами** микротубулярной системы. Субмембранные **филаменты** способствуют поддержанию нормальной дискоидной формы тромбоцитов, а также являются основой для формирования псевдоподий и принимают **определенное участие** в регуляции адгезивной функции тромбоцитов и ретракции сгустка.

Цитоскелет тромбоцитов

Цитоскелет тромбоцитов (золь-гель-зона) соответствует **матриксу** тромбоцитарной цитоплазмы и содержит систему микротрубочек, циркулярно расположенных, и **микрофиламентов**. И те, и другие способствуют поддержанию дискоидной формы тромбоцитов. Цитоскелет тромбоцитов стабилизирует также структуру органелл и обеспечивает взаимодействие между ними и средой, окружающей тромбоциты. Микротрубочки содержат полимеры субъединиц, каждая из которых состоит из двух белков с молекулярной массой 55 000 дальтон (α - и β -тубулин).

Предполагается, что **микротубулярная** система играет важную роль в **контракtilьной реакции** тромбоцитов в ответ на стимуляцию.

Тромбоцитарные микрофиламенты имеют диаметр около 5 нм и содержат актин и миозин. Это свидетельствует о том, что микрофиламенты, как и микротрубочки цитоскелета необходимы для осуществления **контрактильных** процессов. При активации тромбоцитов происходит изменение их формы с **дискоидной** на сферическую и распластывание, образование псевдоподий. Эти процессы обеспечивают сократительные белки **микрофиламентов** актин и миозин. Таким образом, микрофиламенты могут рассматриваться как мышечная система тромбоцитов, которая способна обеспечивать одновременное сокращение **тромбоцитарных** гранул и изменение формы тромбоцитов в ответ на разнообразные стимулы.

В цитоскелете тромбоцитов содержится ряд белков, они представлены в табл. 1.

Органеллы

Органеллы составляют большую часть цитоплазмы тромбоцитов. К органеллам относятся плотные тельца, α -гранулы, пероксисомы, лизосомы и митохондрии.

Плотные тельца имеют диаметр 25–35 нм и содержат АДФ (аденозиндифосфат), АТФ (аденозинтрифосфат), ГТФ (гуанозинтрифосфат), кальций, магний, серотонин, пироген, пироген, пироген. АДФ является важнейшим

Табл. 1. *Белки цитоскелета тромбоцитов*

Белок	Свойства белка
Актин	Сократительный белок
Профилин	Предупреждает полимеризацию актина
Гельсолин	Связывается с F-актиновыми филаментами Продуцирует короткие филаменты с «гель-золь» трансформацией
Тимозин	Связывает актиновые мономеры, ингибирует полимеризацию актина
Тропомиозин	Связывается с актиновыми филаментами
Кальдесмон	Связывается с актином, тропомиозином , миозином, кальмодулином . Контролирует актомиозиновую АТФ-азу
Актин-связывающий белок	Связывает актин
Талин	Связывается с винкулином, альфа-актинином и, возможно, с рецепторами интегрин
α -Актинин	Связывает актин, формирует с ним гель, способствует полимеризации актина
Винкулин	Связывается с талином , может соединяться с мембранными белками
Киназа легких цепей миозина	Фосфорилирует легкую цепь миозина и активирует актомиозиновую АТФ-азу
Кальмодулин	Соединяется с кальцием и активирует киназу легкой цепи миозина
Миозин	Сократительный белок

компонентом, который **секретируется** плотными гранулами после стимуляции тромбоцитов. Выделяемый тромбоцитами **аденозиндифосфат** связывается со специфическими рецепторами и инициирует агрегацию тромбоцитов. Вместе с тем, это кратковременный эффект, потому что **АДФ** быстро расщепляется до **аденозина**, который ингибирует функцию тромбоцитов путем повышения уровня циклического **аденозин-монофосфата (цАМФ)**.

Важным фактором, стимулирующим агрегацию тромбоцитов, является **серотонин**. Он оказывает также сосудосуживающее действие.

Значение небольших количеств ионов магния и кальция, выделяющиеся из плотных гранул после стимуляции тромбоцитов, пока полностью неизвестно. Возможно, что концентрация кальция на поверхности тромбоцитов или внутри микротубулярной системы велика, и это оказывает влияние на микроокружение тромбоцитов, а также на активацию мембранных **фосфолипидов** и образование из них **арахидоновой кислоты** — предшественника ряда метаболитов, влияющих на функцию тромбоцитов.

Таким образом, плотные тельца (плотные гранулы) содержат вещества, необходимые для осуществления **гемостатической функции** тромбоцитов.

α -Гранулы имеют сферическую форму, их величина больше, чем у плотных телец (диаметр составляет около 200 нм). Основные вещества, содержащиеся в **α -гранулах** тромбоцитов, представлены в табл. 2.

Наиболее важной составной частью **α -гранул** являются факторы свертывания и белки — **пластиночный (тромбоцитарный) ростовой фактор** и **тромбоспондин**, участвующие в агрегации тромбоцитов. Два специфических **тромбоцитарных** протеина — **пластиночный фактор-4** и **β -тромбоглобулин** обладают высокой аффинностью к гепарину и могут, таким образом, нейтрализовать его антикоагулянтную активность.

α -Гранулы содержат также гомологи плазменных протеинов, включая **гликопротеины Па и IIIa**, которые служат рецепторами для фибриногена, и фактор фон **Виллебранда**.

α -Гранулы содержат также фибриноген и фактор V, которые выделяются после стимуляции тромбоцитов и связываются на их поверхности со специфическими рецепторами. Эти процессы создают основу для связывания и оседания на **тромбоцитарной** поверхности других факторов свертывания, включая протромбин и фактор Ха, с дальнейшим образованием **протромбиназы** (этот комплекс состоит из факторов Va, Ха, ионов кальция и тромбоцитарного фосфолипида), которая стимулирует активацию протромбина на фосфолипидной поверхности тромбоцитов.

Существует предположение, что фактор V или Va, выделяемый **α -гранулами**, не синтезируются в тромбоцитах, а поступает в них из плазмы путем абсорбции или путем пиноцитоза из мегакариоцитов. Эти протеины определяются как в **мегакариоцитах**, так и в тромбоцитах (Rabellino и соавт., 1979).

Табл. 2. Состав альфа-гранул тромбоцитов (Ware, Collier, 1995)

Вещества, содержащиеся в альфа-гранулах тромбоцитов

1. Специфические тромбоцитарные протеины

- пластиночный фактор 4
- семейство β -тромбоглобулинов (основной пластиночный протеин, низкоаффинный пластиночный фактор 4, β -тромбоглобулин, β -тромбоглобулин F)

2. Мультимерин

3. Адгезивные гликопротеины

- фибриноген
- фактор фон Виллебранда
- фибронектин
- тромбоспондин
- витронектин

4. Свертывающие факторы:

- фактор V,
- фактор XI,
- протеин S

5. Митогенные факторы

- пластиночный ростовой фактор
- трансформирующий ростовой фактор- β
- эндотелиальноклеточный ростовой фактор
- эпидермальный ростовой фактор

6. Ингибиторы фибринолиза

- α_2 -плазминовый ингибитор
- ингибитор-1 активатора плазминогена

7. Мембраноассоциированные протеины

- P-селектин
- GMP33
- 24KDGTP-связывающий протеин
- GP IV (CD36)
- остеонектин

8. Альбумин

9. Иммуноглобулины

Важнейшим катионным белком, выделяемым тромбоцитами, является митогенный пластиночный (тромбоцитарный) фактор роста.

Во время тромбоцитарно-сосудистого взаимодействия после повреждения сосуда тромбоцитарный ростовой фактор, выделяемый α -гранулами, стимулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток. В последние годы установлено, что ростовой фактор могут продуцировать не только тромбоциты, но также другие клетки крови и эндотелиоциты.

В α -гранулах содержатся также адгезивные гликопротеины: фибриноген, фактор фон Виллебранда, фибронектин, тромбоспондин, витронектин, участвующие в адгезии тромбоцитов.

Среди мембранассоциированных белков важнейшим является *P-селектин*. Он имеет молекулярную массу 140 КДа и является компонентом мембраны α -гранул тромбоцитов и эндотелиальных клеток. P-селектин относится к семейству селектинов, включающему P-селектин тромбоцитов, E-селектин, который экспрессируется на поверхности активированных эндотелиальных клеток, и L-селектин, экспрессируемый лимфоцитами.

Ген P-селектина располагается на хромосоме 1. P-селектин опосредует взаимодействие активированных тромбоцитов с нейтрофилами и эндотелиальными клетками, а также, возможно, с моноцитами.

В α -гранулах содержится также *мультимерин* — гликопротеин, состоящий из дисульфидсодержащих мультимеров. Функция мультимерина окончательно не выяснена. Он располагается в α -гранулах вместе с фактором фон Виллебранда и экспрессируется на поверхности активированных тромбоцитов. Мультимерин синтезируется также в мегакариocyтах, но в норме в плазме не обнаруживается. Предполагается, что мультимерин является протеином, специфичным для тромбоцитов.

В цитоплазме тромбоцитов присутствуют также другие белки — пептидазы, нексин-протеаза I, β -протеин — предшественник амилоида (нексин-протеаза II), ингибитор тканевого фактора, фактор XIII, ингибитор α_1 -протеазы, C1-ингибитор, кининоген с высокой молекулярной массой, α_2 -макроглобулин, фактор сосудистой проницаемости, интерлейкин-1 β .

β -Протеин — предшественник амилоида присутствует в тромбоцитах в высокой концентрации и высвобождается при активации тромбоцитов, он ингибирует факторы IX и XI.

Фактор XIII присутствует в цитоплазме тромбоцитов, но отличается от плазменного фактора XIII наличием только «а»-субъединицы. Фактор XIII тромбоцитов составляет около 50% всего общего фактора XIII крови.

Таким образом, содержимое α -гранул играет важную роль в процессе агрегации тромбоцитов и образования в сосуде гемостатической пробки.

Лизосомы содержат гидролитические ферменты β -глюкуронидазу, катепсины, арилсульфатазу, β -гексозаминидазу, β -галактозидазу, эндоглюкозидазу (гепариназу), β -глицерофосфатазу, эластазу, коллагеназу, β -N-ацетил-глюкозаминидазу, α -арабинозидазу. Значение определения этих гидролаз окончательно не выяснено. При активации тромбоцитов содержимое лизосом выделяется медленнее и не полностью по сравнению с выделением содержимого α -гранул и плотных телец. Лизосомы могут переваривать вещества, поступившие в тромбоциты путем эндоцитоза, однако фагоцитарная способность тромбоцитов ограничена по отношению к некото-

рым веществам. Возможно, лизосомальные кислые гидролазы могут способствовать повреждению сосуда в месте формирования тромбоцитарного тромба.

Митохондрии. Тромбоциты содержат около 7 митохондрий сравнительно Небольшого размера. В митохондриях активно осуществляются процессы аэробного метаболизма с образованием энергии, необходимой для осуществления всех функций тромбоцита, в том числе кон-трактильной.

Пероксисомы. Это очень маленькие органеллы, которые идентифицируются по наличию в них каталазы. Пероксисомы способствуют метаболизму липидов.

Основные гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов

На поверхности тромбоцитов располагаются гликопротеиновые рецепторы. С помощью этих рецепторов осуществляется взаимодействие между тромбоцитами и окружающей их внешней средой. Тромбоцитарные гликопротеиновые рецепторы принадлежат к различным семействам. интегринам; гликопротеинам, богатым лейцином; молекулам адгезии клеточных иммуноглобулинов; селектинам; квадраспанинам; существуют также рецепторы смешанного происхождения.

Мембранные гликопротеиновые рецепторы (GP) играют важнейшую роль в осуществлении основных функций тромбоцитов — адгезии и агрегации.

Интегриновые гликопротеиновые рецепторы

Семейство интегринов расположено на поверхности тромбоцитов. Интегрины участвуют в процессах адгезии и межклеточных взаимодействиях. Интегриновые гликопротеиновые рецепторы являются гетеродимерными комплексами из α - и β -субъединиц. Известно о существовании 13- α -субъединиц и 17- β -субъединиц. В зависимости от того, какая общая β -субъединица содержится в интегрингах, они подразделяются на несколько групп:

- VLA (very late activation antigen) имеет β_1 -субъединицу (цепь);
- семейство CAM (leukocyte cell adhesion molecules) содержит β_2 -субъединицу (цепь);
- цитоадгезины — содержат β_3 -субъединицу;
- β_4 - β_6 -цепьсодержащие интегрины (открыты в последние годы).

Рецептор GPIIb/IIIa (фибриногеновый рецептор) (α IIb/ β_3)

GPIIb/IIIa является гетеродимерным комплексом и входит в состав группы цитоадгезинов. Этот рецепторный комплекс является главным среди всех рецепторов тромбоцита. На поверхности тромбоцита, находящегося в спокойном состоянии, имеется около 40 000–80 000 рецепторов GPIIb/IIIa. Еще 20 000–40 000 рецепторов GPIIb/IIIa располагается внутри тромбоцита, преимущественно на мембранах α -гранул и канальцевой системы. GPIIb имеет молекулярную массу 136 кДа и состоит из 2 α -цепей, связанных дисульфидной связью. GPIIIa имеет

молекулярную массу 92 кДа и легкую β_3 -цепь, содержит 28 внутримолекулярных дисульфидных связей.

Гены, кодирующие GPIIb и GPIIIa, располагаются в области 17-й хромосомы (q31.32) (Bray, Barch, Rosa и соавт., 1988).

Стабильность комплекса GPIIb/IIIa зависит от присутствия ионов кальция.

Если тромбоциты находятся в неактивированном состоянии, то располагающийся на их поверхности рецепторный комплекс GPIIb/IIIa не может связываться со своими лигандами (в частности, с фибриногеном). Однако под влиянием определенных индукторов агрегации (АДФ, тромбина, тромбоспандина, коллагена и др.) комплекс GPIIb/IIIa активируется и начинает взаимодействовать с различными лигандами-белками — фибриногеном, фибронектином, фактором фон Виллебранда, витронектином, тромбоспондином. Взаимодействие GPIIb/IIIa с этими белками, в первую очередь, связывание с фибриногеном, опосредует агрегацию тромбоцитов. Субъединица β_3 является общей для комплекса GPIIb/IIIa и рецептора витронектина и присутствует также на моноцитах, макрофагах, клетках эндотелия и гладкой мускулатуры.

Рецептор GPIa/IIa (коллагеновый рецептор) ($\alpha_2\beta_1$)

Рецептор GPIa/IIa входит в состав группы интегринов VIA и содержит β_1 -цепь. Количество GPIa составляет около 2000 молекул, а GPIIa — 5000 молекул на поверхности 1 тромбоцита. Предполагается, что комплекс GPIa/IIb взаимодействует с коллагеном на ранних стадиях адгезии тромбоцитов.

Рецептор GPIIb/IIIa ($\alpha_3\beta_1$) (фибронектиновый рецептор)

GPIIb/IIIa входит в состав группы интегринов VIA, является рецептором фибронектина на неактивированных тромбоцитах и обуславливает адгезию тромбоцитов к фибронектину. Предполагается также, что этот рецептор участвует в осуществлении гемостаза, формировании тромба, а также ограничивает связь мегакариоцитов с костным мозгом. С фибронектином может также связываться GPIIb/IIIa.

Рецептор GPIIb/IIIa ($\alpha_3\beta_1$) (ламининовый рецептор)

Этот рецептор обуславливает адгезию тромбоцитов к ламинину. Роль этого рецептора полностью не выяснена.

Витронектиновый рецептор ($\alpha_5\beta_3$)

Этот рецептор имеет субъединицу β_3 , идентичную GPIIb/IIIa, α -субъединица на 36% идентична таковой GPIIb. Количество витронектиновых рецепторов на поверхности одного тромбоцита невелико — от 50 до 100. $\alpha_5\beta_3$ -рецепторы обуславливают адгезию тромбоцитов к витронектину, но, кроме того, они могут взаимодействовать с фибриногеном, фактором фон Виллебранда и тромбоспондином. Роль витронектиновых рецепторов на поверхности тромбоцитов пока полностью не определена.

Витронектиновые рецепторы присутствуют на **эндотелиальных** клетках, остеокластах и других клетках, они принимают участие в процессах резорбции костной ткани, **апоптозе лимфоидных** клеток, **неоваскуляризации**, **интимальной гиперплазии** после повреждения сосуда.

Гликопротеиновые рецепторы, богатые лейцином

Гликопротеиновый рецептор GPIb/GPIX

Гликопротеиновый рецептор GPIb/GPIX представляет собой комплекс, состоящий из двух гликопротеинов GPIb и GPIX в соотношении 1:1. Количество молекул этих гликопротеинов на поверхности тромбоцита колеблется в пределах 20 000–25 000. GPIb состоит из 2 цепей — α -цепи с молекулярной массой 135 кДа и β -цепи с молекулярной массой 25 кДа и богат лейцином. GPIb имеет отрицательный заряд и определяет заряд мембраны тромбоцитов.

На **интактной** мембране тромбоцита два комплекса GPIb/GPIX связываются с 1 молекулой GPV. Образовавшийся комплекс GPIb/GPIX/GPV является специфическим рецептором для направляющегося к эндотелию фактора фон Виллебранда.

Вначале фактор фон Виллебранда адсорбируется на поверхности субэндотелия, а затем связывается с GPIb. Кроме того, α -цепь GPIb имеет также высокоаффинный рецептор для тромбина. Функция GPIX окончательно не выяснена, но предполагается, что он необходим для эффективной экспрессии на поверхности тромбоцита GPIb.

Гликопротеиновый рецептор GPV

Этот рецептор имеет молекулярную массу 82 кДа, состоит из 544 аминокислот и богат лейцином, образует комплекс с GPIb/IX, но количество молекул GPV, располагающихся на поверхности тромбоцита, составляет около 50% от количества молекул GPIb или GPX. Гликопротеин GPV расщепляется под действием тромбина, но эта реакция не сопряжена с **тромбининдуцированной** активацией тромбоцитов и потому считается маловероятным, что GPV является рецептором для тромбина.

Рецепторы адгезии клеточных иммуноглобулинов

Молекула-1 тромбоцитарно-эндотелиальной адгезии

Молекула-1 тромбоцитарно-эндотелиальной адгезии (ТЭАМ-1) является трансмембранным гликопротеином с молекулярной массой 130 кДа с 6 иммуноглобулиноподобными доменами. Этот рецептор экспрессируется не только тромбоцитами и **эндотелиальными** клетками, но и моноцитами, **миелоидными** клетками и некоторыми субпопуляциями лимфоцитов. На поверхности 1 тромбоцита располагается около 8000 молекул ТЭАМ-1.

В **эндотелиальных** клетках ТЭАМ-1 локализуется в контактных меж**эндотелиальных** зонах. Роль ТЭАМ-1 окончательно не выяснена, но

предполагается, что эти рецепторы способствуют взаимодействию тромбоцитов и гепарина, а также тромбоцитов и других клеток.

Рецептор FcγRII

Этот протеин имеет молекулярную массу 40 000 кДа и широко распространен на поверхности **гемопозитических** клеток. FcγRII может связывать на поверхности тромбоцитов иммунные комплексы при некоторых заболеваниях, а также выступать в качестве вторичного связывающего участка с антителами. Вследствие таких особенностей FcγRII-рецептора могут создаваться связи в виде мостиков между тромбоцитами за счет связывания антитела с антигеном на одном тромбоците и с FcγRII-рецептором — на другом. Возможно также связывание антител с антигеном и FcγRII-рецептором на одном и том же тромбоците. Указанные взаимоотношения могут приводить к активации тромбоцитов.

Экспрессия FcγRII-рецепторов на поверхности тромбоцита вариабельна — от 600 до 1500 молекул на 1 тромбоците. Эта вариабельность плотности FcγRII-рецепторов может объяснить индивидуальные различия при иммуноопосредованных заболеваниях, таких, как гепарининдуцированная тромбоцитопения с тромбозом.

Молекула-2 внутриклеточной адгезии (ВМ-2)

ВМ-2-рецептор является лигандом эндотелиоцита для β_2 -интегрина **антигена-1**, расположенного на поверхности лимфоцита. На одном тромбоците располагается около 2600 ВМ-2-рецепторов. Главная их роль заключается в том, что они способствуют **тромбоцитарно-лейкоцитарному** взаимодействию.

Селектины

Р-селектин (GMP140) описан выше в разделе «α-гранулы».

Рецепторы из группы **квадраспанинов**

P24/CD9-рецептор включает 228 аминокислот, присутствует на эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках, фибробластах, лимфобластах, эозинофилах, базофилах и других клетках. P24/CD9-рецепторы располагаются на тромбоцитах с высокой плотностью — 40 000 на одном тромбоците.

Рецепторы P24/CD9 участвуют в агрегации тромбоцитов, описано взаимодействие P24/CD9 и GPIIb/IIIa (Slusky, Seehater, Tang и соавт., 1989).

Смешанная группа рецепторов

Гликопротеиновый рецептор GPIV (CD36) имеет молекулярную массу 88 кДа и экспрессируется на тромбоцитах в количестве 20 000 на одну клетку. Кроме того, рецептор GPIV (CD36) имеется также на моноцитах, эндотелиоцитах, клетках **гемопоза**. Предполагается, что GPIV является рецептором для **тромбоспондина** и коллагена. Роль GPIV окончательно не выяснена.

Лизосомально-ассоциированные мембранные рецепторы (ЛАМР)

Существуют два вида этих рецепторов — ЛАМР-1 и ЛАМР-2, они имеют молекулярную массу 110 и 120 кДа и содержатся в лизосомальных мембранах.

Другие рецепторы

К смешанной группе рецепторов относится также ряд рецепторов, функция которых окончательно не выяснена. Это CD63 (**гранулофиллин**), который содержится в лизосомах и α -**гранулах** тромбоцитов; **CD11b**-рецептор; **CD61**-**ламинин**-рецептор; **CD33** (локализуется преимущественно в α -гранулах); **лейкосялилин**; **сialogлицин**.

Участие тромбоцитов в гемостазе

Тромбоциты принимают участие в гемостазе, осуществляя следующие важнейшие функции (З. С. Баркаган, А. П. Момот, 2000):

- **ангиотрофическую** — обеспечивают жизнеспособность и репарацию эндотелиальных клеток и поддерживают нормальную структуру и функцию стенок сосудов микроциркуляторного русла;
- **ангиоспазмическую** — поддерживают спазм поврежденных сосудов, секретируя вазоспазмические вещества — **серотонин**, **катехоламины**, **β -тромбомодулины**, содержащиеся в α -гранулах тромбоцитов;
- **адгезивно-агрегационную** — обладают способностью к адгезии к субэндотелию и к агрегации т.е. соединению друг с другом активированных тромбоцитов; в результате этих процессов в поврежденном сосуде образуется **тромбоцитарная пробка**;
- **коагуляционную** — **тромбоцитарные** факторы принимают участие в процессе свертывания крови и в регуляции фибринолиза;
- **репаративную** — тромбоциты в процессе адгезии выделяют ростовые факторы, которые стимулируют размножение и миграцию **гладкомышечных** клеток и эндотелиоцитов, что активизирует процессы репарации в месте повреждения сосуда.

Активированные тромбоциты взаимодействуют со структурами поврежденного сосуда (в первую очередь с **эндотелиоцитами**), плазменными свертывающими белками, циркулирующими клетками крови, и, таким образом, оказывают выраженное влияние на гемостаз и играют большую роль в развитии тромбозов. Влияние тромбоцитов на систему гемостаза реализуется через адгезивно-агрегационную функцию и выделение биологически активных веществ. Адгезия и агрегация тромбоцитов в месте повреждения сосуда способствует не только гемостазу, но и процессам «заживления» поврежденного сосуда, так как тромбоциты выделяют ростовые факторы, стимулирующие миграцию и пролиферацию эндотелиальных и **гладкомышечных** клеток.

Адгезия тромбоцитов

В нормальных условиях в неповрежденных сосудах тромбоциты не адгезируют (не прилипают) к эндотелию. В определенной мере это обусловлено продукцией эндотелием 13-гидроксооктадекадиеновой кисло-

ты (13-ГОДК), которая угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также продукцию **тромбоксана** (Buchanan, Haas, **Lagarde** и соавт., 1985). 13-ГОДК располагается не только на поверхности эндотелия, но проникает также в **базальную** мембрану, находящуюся под эндотелием.

При повреждении сосуда нарушается целостность эндотелия, обнажается субэндотелий, и тромбоциты прилипают к нему за несколько секунд. Адгезивная реакция тромбоцитов опосредуется взаимодействием их соответствующих **гликопротеиновых** рецепторов с лигандами (коллагеном, фибронектином, **тромбоспондином**, **витронектином**, ламинином, тканевым фактором, которые становятся доступными для тромбоцитов при повреждении сосуда), а также с фактором фон Виллебранда.

Выраженность **тромбоцитарных** реакций зависит от тяжести и глубины повреждения сосудистой стенки.

При небольшой степени повреждения сосуда, когда имеется только **десквамация** эпителия с обнажением **базальной** мембраны, тромбоциты прилипают к базальной мембране, распластываются на ней, но при этом не выделяют веществ, стимулирующих агрегацию (**Madri**, **Dreyer**, **Pitlick** и соавт., 1980). Выраженность адгезии тромбоцитов на этой стадии повреждения сосуда еще не велика, что объясняется наличием в базальной мембране определенного количества 13-ГОДК.

При более тяжелом повреждении сосуда (например, при разрыве **атеросклеротической** бляшки) происходит обнажение более глубоких сосудистых структур. При этом тромбоциты не только прилипают к поврежденной поверхности, но и выделяют факторы, способствующие агрегации тромбоцитов и активации плазменных факторов свертывания.

Различие в особенностях тромбоцитарных реакций, вероятно, зависят от того, с каким компонентом сосудистой стенки взаимодействуют тромбоциты. Например, и **гладкомышечные**, и **эндотелиальные** клетки синтезируют коллаген, но различные его типы. Коллаген I и III-го типов синтезируется **гладкомышечными** клетками, но располагается в более глубоких слоях сосудистой стенки и способствует адгезии и агрегации тромбоцитов (Barnes, Bailey, Gordon и соавт., 1980). Коллаген IV и V-го типов синтезируется **эндотелиальными** клетками, локализуется непосредственно под эндотелием, способствует адгезии тромбоцитов, но их агрегацию вызывает лишь в специфических условиях.

Главным кофактором адгезии тромбоцитов к различным видам коллагена и субэндотелию является фактор фон Виллебранда — **мультимерный гликопротеин**, входящий в состав комплекса **антигемофильного фактора VIII** плазмы. Фактор фон Виллебранда является связующим звеном между специфическими **гликопротеиновыми тромбоцитарными** рецепторами **GP1b/IX** и тканями субэндотелия. При взаимодействии **GP1b/IX-рецепторов** и фактора фон Виллебранда происходит активация **GP1b/IIa-рецепторов (интегринов α IIb/ β_3)**, которые связываются с циркулирующим в крови фибриногеном. Под влиянием **GP1b/IIa-рецепторов** между тромбоцитами формируются **фибриновые** мостики и происходит локальное скопление тромбоцитов. Этот процесс называется когезией (**cohesion**) или сцеплением тромбоцитов.

GP1b/IIIa-рецепторы тромбоцитов связываются также с другими циркулирующими в плазме адгезивными молекулами (включая фактор фон Виллебранда, фибронектин, витронектин, тромбоспондин), но все же фибриноген является доминирующим лигандом в связи с его относительно высокой концентрацией. Процесс скопления тромбоцитов почти исключительно зависит от активности **GP1b/IIIa-рецепторов**.

В результате указанных процессов — адгезии и когезии — в месте поврежденного эпителиального покрова сосудистой стенки на субэндотелии образуется монослой тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов

В результате адгезии происходит активация тромбоцитов и выход содержимого их гранул в плазму. Из лизосом выделяются **эндогликозидазы** и ферменты, **расщепляющие** гепарин; из плотных гранул — кальций, серотонин, **аденозиндифосфат**; из α -гранул — фактор фон Виллебранда, **гепариннейтрализующий** протеин (4-й фактор), фибронектин, **тромбоспондин**, а также фактор роста фибробластов и миоцитов. Под влиянием этих биологически активных веществ, а также адреналина, тромбина, коллагена происходит агрегация тромбоцитов.

Агрегации тромбоцитов предшествует изменение их формы, обусловленное изменением направления **микротубулярной** системы и сокращением микрофиламентов внутри тромбоцитов, в результате чего образуются псевдоподии.

Наиболее важную роль в агрегации тромбоцитов играют аденозиндифосфат, тромбин и простагландин **тромбоксан T_xA_2** .

Аденозиндифосфат высвобождается из плотных гранул в ответ на стимуляцию коллагеном, адреналином или **тромбоксаном**. Аденозиндифосфат взаимодействует со специфическими рецепторами и вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов. Индуцированная **аденозиндифосфатом** агрегация тромбоцитов зависит от специфических рецепторов **GP1b/IIIa**. Под влиянием аденозиндифосфата происходит конформация рецепторов **GP1b/IIIa** на поверхности тромбоцитов с последующим связыванием фибриногена.

При редком врожденном заболевании тромбастении Гланцмана **GP1b/IIIa-рецепторы** отсутствуют и тромбоциты не способны к агрегации под влиянием аденозиндифосфата, тромбина, коллагена, адреналина или арахидоновой кислоты. Это доказывает важнейшую роль **GP1b/IIIa-рецепторов** в агрегации тромбоцитов.

Тромбин вызывает агрегацию тромбоцитов тремя путями. Во-первых, тромбин стимулирует выделение аденозиндифосфата, который вызывает необратимую агрегацию тромбоцитов. Во-вторых, тромбин активирует фосфолипазу **тромбоцитарных** мембран, инициируя, таким образом, синтез **тромбоксана** (см. рис. 1). В-третьих, тромбин может индуцировать агрегацию тромбоцитов непосредственно, независимо от вышеназванных двух механизмов.

Тромбоксан является метаболитом арахидоновой кислоты, образуется под влиянием ферментов **циклооксигеназы** и **тромбоксансинтета-**

зы и индуцирует агрегацию тромбоцитов как непосредственно, так и в качестве синергиста аденозиндифосфата, тромбина и коллагена. Наряду с агрегационным эффектом тромбоксан оказывает выраженный сосудосуживающий эффект, что также способствует гемостазу.

В эндотелиоцитах из арахидоновой кислоты под влиянием ферментов циклооксигеназы и простаглицинсинтетазы образуется простаглицин PGI_2 , который ингибирует агрегацию тромбоцитов и оказывает дилатирующий эффект. Соотношение тромбоксана, продуцируемого тромбоцитами, и простаглицина, синтезируемого эндотелиоцитами, определяет гемостатическую реакцию в месте повреждения сосуда.

Наряду с циклооксигеназным путем метаболизма арахидоновой кислоты существует второй путь — липоксигеназный. С помощью фермента липоксигеназы, расположенного в цитозоле тромбоцитов, арахидоновая кислота превращается в 12-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту (12-ГЭТК), которая стимулирует адгезию тромбоцитов. Если продукция тромбоксана подавлена, тромбоциты сохраняют способность синтезировать 12-ГЭТК и способность к адгезии. И наоборот, когда продукция 12-ГЭТК ингибирована и адгезия тромбоцитов нарушена, они могут синтезировать тромбоксан и сохранять способность к агрегации.

Для нормального осуществления агрегации тромбоцитов необходимы также ионы Ca^{++} и Mg^{++} .

Таким образом, эндотелий сосудов и тромбоциты осуществляют так называемый первичный или тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Он включается в течение нескольких минут. В месте повреждения сосуда развиваются вазоспазм, адгезия тромбоцитов, высвобождение из их гранул активных веществ и в конечном итоге — агрегация тромбоцитов и формирование тромбоцитарных сгустков.

Регулирующая роль тромбоцитов в реакциях свертывания крови

Тромбоциты играют важную роль не только в первичном сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, но и в плазменных реакциях свертывания. Тромбоциты принимают участие как в инициации свертывания крови, так и в образовании тромбина в плазме. На поверхности активированных тромбоцитов с участием тромбоцитарных фосфолипидов происходит формирование комплексов из свертывающих факторов плазмы:

- комплекса фактор IXa + фактор VIIIa + фактор X;
- протромбиназного комплекса (протромбиназы), состоящего из фактора Xa + фактор Va + кальций + тромбоцитарные фосфолипиды.

Эти комплексы играют важную роль в процессе свертывания крови. Под влиянием протромбиназы происходит превращение протромбина в тромбин.

Стимулированные тромбоциты взаимодействуют с рядом свертывающих факторов — фибриногеном, факторами Va, фактором VIII (VIII:vWF), фактором XI и XII, что способствует в дальнейшем формированию фибринового сгустка.

Витамин-К-зависимые свертывающие факторы (II, VII, IX и X) также взаимодействуют с тромбоцитами.

Тромбоциты выделяют из гранул вещества, которые непосредственно влияют на образование тромбина. В частности, **тромбоцитарный** фактор 4 обладает антигепариновой активностью, что способствует свертыванию крови, а также ингибирует **антитромбиновый** эффект содержащихся в сосудистой стенке гликозаминогликанов.

СВЕРТЫВАЮЩИЕ ФАКТОРЫ КРОВИ И ПУТИ ИХ АКТИВАЦИИ

Активация свертывающих факторов крови обеспечивает вторичный (плазменный) гемостаз, в ходе которого образуются нити тромбина, скрепляющие агрегаты тромбоцитов, образовавшиеся в ходе первичного гемостаза. В результате вторичного гемостаза формируется полноценный тромб, обеспечивающий остановку кровотечения и предупреждение повторных кровотечений.

Процесс свертывания крови состоит из серии реакций с участием коагуляционных факторов, к которым относятся **энзиматические** предшественники (**зимогены**), **неэнзиматические** кофакторы, ионы кальция, субстратный белок фибриноген (фактор I) и **фосфолипид**. Все факторы свертывания, за исключением тканевого фактора (фактор III) в норме присутствуют в плазме, фосфолипид поставляют тромбоциты.

Зимогенными являются факторы II, VII, IX, XII и XIII и **прекалликреин**; кофакторами являются факторы V и VIII, тканевый фактор, Ca^{++} и высокомолекулярный **кининоген**. Зимогены являются биологически неактивными субстратами, пока не превратятся в активные под влиянием определенных ферментов. За исключением фактора XII, **зимогенные** факторы свертывания превращаются в энзимы — **сериновые протеазы**, содержащие богатые серином участки. Сериновые протеазы селективно гидролизуют аргинин- или лизин-содержащие пептидные связи других зимогенов, превращая, таким образом, зимоген (профермент) также в **сериновую** протеазу.

До **сериновых** протеаз активируются факторы II, VII, IX, X, XI, XII и **прекалликреин**. Кофакторами этих реакций являются факторы V, VIII и высокомолекулярный кининоген. Фактор XIII активируется до **трансглутаминазы**.

Для активации фактора X необходимы активный фактор IXa (сериновая протеаза) и неэнзимный кофактор VIII, а для активации фактора II — активный фактор Xa и **неэнзимный** кофактор V. Для осуществления активирующих функций кофакторы V и VIII должны быть активированы тромбином. Однако, с другой стороны, высокие концентрации тромбина ингибируют активность факторов V и VIII.

Согласно рекомендациям Международного комитета по номенклатуре свертывающих факторов, они обозначаются римскими цифрами, а факторы **кининовой** системы прекалликреин и высокомолекулярный кининоген обозначаются только своими наименованиями. Буква «а», добавленная к римской цифре, означает активную форму свертываю-

щего фактора. Тканевый фактор обозначается как фактор III, а ионы Ca^{++} — как фактор IV. Фактор VI из номенклатуры факторов свертывающих исключен, так как он является активной формой фактора V.

Номенклатура факторов свертывания крови представлена в табл. 3.

В свертывании крови участвуют 13 факторов, а также прекалликреин (фактор Флетчера) и высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда-Фложе).

Все факторы свертывания крови можно разделить на 3 группы: группу фибриногена, группу протромбина и контактную группу.

Группа фибриногена включает факторы I (фибриноген), V, VIII и XIII. Факторы этой группы имеют самую большую молекулярную массу по сравнению со всеми другими факторами, они очень лабильны и потребляются в процессе свертывания крови. Только эти факторы свертывания являются субстратами для действия фибринолитического фермента плаз-

Табл. 3. Номенклатура факторов свертывания крови

Номер	Предпочтительные обозначения	Синонимы
I	Фибриноген	
II	Протромбин	Претромбин
III	Тканевый фактор	Тканевый тромбопластин
IV	Кальций	Ca^{++}
V	Проакцелерин	Акцелераторный глобулин (AcG)
VII	Проконвертин	Стабильный фактор Сывороточный акцелератор конверсии протромбина
VIII C	Антигемофильный фактор	Антигемофильный глобулин, антигемофильный фактор A Пластиночный (тромбоцитарный) кофактор
IX	Плазменный тромбопластиновый компонент	Фактор Кристмаса Антигемофильный фактор B Пластиночный кофактор 2
X	Фактор Стюарта-Прауэра	Фактор Стюарта Фактор Прауэра Аутопротромбин III Тромбокиназа
XI	Предшественник плазменного тромбопластина	Антигемофильный фактор C
XII	Фактор Хагемана	Контактный фактор
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	Фактор Лаки-Лоранда, фибриназа, плазменная трансглютаминаза
-	Прекалликреин	Фактор Флетчера
-	Высокомолекулярный кининоген	Фактор Фитцджеральда Контактный активирующий кофактор Фактор Вильямса Фактор Фложе

мина. Факторы I, V и фактор фон Виллебранда (составная часть фактора VIII) обнаруживаются в α -гранулах тромбоцитов, а фактор XIII — в цитоплазме тромбоцитов. Эти факторы потребляются в процессе свертывания крови. Содержание факторов V и VIII снижается при хранении крови в пробирке. Уровень факторов свертывания группы фибриногена повышается во время беременности, при выраженных воспалительных реакциях, а также при применении оральных контрацептивов.

Группа протромбина включает факторы II (протромбин), VII, IX и X. Синтез всех этих факторов свертывания зависит от присутствия витамина K (витамин-K-зависимая группа **свертывающих факторов**). Витамин K поступает в организм с пищей, а также синтезируется флорой кишечника. Факторы этой группы связываются с ионами кальция и формируют кальциевые мостики на поверхностных **фосфолипидах** активированных тромбоцитов. Активность факторов этой группы значительно снижается при недостаточном содержании витамина K в пище, при заболеваниях, сопровождающихся развитием синдрома **мальабсорбции** (тропическое спру, **целиакия**, неспецифический язвенный колит), а также при лечении антибиотиками, угнетающими **K-витамин-синтезирующую** флору кишечника. Активность этой группы свертывающих факторов ингибируется варфарином и другими оральными антикоагулянтами. Эта группа факторов является высокостабильной, содержание их в крови повышается при беременности и приеме оральных контрацептивов.

Контактная группа состоит из факторов XI, XII, **прекалликреина** (фактора Флетчера) и высокомолекулярного **кининогена** (фактора **Фитцджеральда-Фложе**) Эти факторы участвуют во внутреннем пути активации свертывания крови. Они умеренно стабильны и не потребляются в ходе свертывания.

Контактная группа факторов активируется во время контакта с отрицательно заряженной поверхностью субэндотелия или коллагена. Контактные факторы вовлекаются также в образование **кинина** и активацию фибринолиза и системы комплемента.

Характеристика факторов свертывания крови

Фактор I — фибриноген

Основные характеристики:

- стабильный белок-глобулин;
- молекулярная масса — 341 000 **дальтон**;
- место синтеза — печень;
- содержание в плазме — 1.8–4.0 г/л;
- период полужизни в плазме после внутривенного введения — 4–5 дней;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза — 0.8 г/л;
- хромосома, кодирующая синтез — 4q23-q32.

Фибриноген является плазменным глобулином, состоящим из трех пар идентичных полипептидных цепей. $\alpha\alpha$ -, $\beta\beta$ - и γ , относится к белкам «острой фазы», определяет вязкость крови и интенсивность

агрегации тромбоцитов (З. С. Баркаган, 1998). Высокий уровень фибриногена в крови наблюдается при воспалительных процессах любой локализации, при наличии опухоли, при инфаркте миокарда и свидетельствует о высоком риске тромбоза.

Фибриноген синтезируется преимущественно гепатоцитами, но обнаруживается также в мегакариocyтах и тромбоцитах. Фибриноген является предшественником фибрина. Под влиянием тромбина фибриноген превращается в фибрин — основной компонент сгустка крови. Схематично этапы этого процесса представлены на рис. 2.

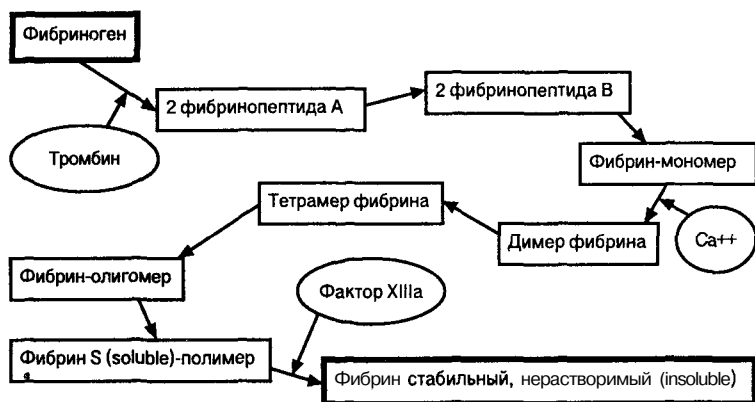


Рис. 2. Схема превращения фибриногена в фибрин.

I этап (энзиматический) характеризуется протеолитическим дроблением молекулы фибриногена под влиянием тромбина, при этом образуются два фибринопептида А и два фибринопептида В и формируются фибрин-мономеры с четырьмя свободными связями. Высокий уровень в крови фибринопептидов может служить диагностическим маркером активации свертывающей системы, а также повышенного содержания в крови тромбина.

II этап (полимеризации) — это этап полимеризации фибрин-мономеров. Этот процесс происходит при обязательном участии ионов Ca^{++} . Вначале фибрин-мономер превращается в димер, далее — в тетрамер, более крупные олигомеры и, наконец, в растворимый фибрин-полимер (фибрин S) без перекрестных сшивок.

III этап (стабилизации) характеризуется превращением растворимого фибрин-полимера под влиянием XIII активного фактора (XIIIa) в стабильный нерастворимый фибрин I. Образуются прочные фибриновые нити, удерживающие тромбоцитарную массу на месте травмы сосуда. Активация фактора XIII происходит под влиянием тромбина и ионов Ca^{++} . Образовавшийся нерастворимый стабильный фибрин является значительно более устойчивым к фибринолизу, чем нестабиль-

ный (растворимый) фибрин-полимер. Когда происходит лизис нерастворимого фибрина под влиянием плазмина, образуются продукты деградации стабильного фибрина (D-D-димеры), которые не обнаруживаются в крови при плазминоловом лизисе фибриногена или растворимого фибрин-полимера.

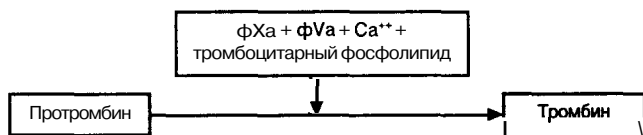
В ходе образования стабильного фибрина в крови циркулируют растворимые фибринмономерные комплексы (фибрин-мономеры, олигомеры фибрина), которые имеют важное диагностическое значение. Выявление в крови повышенного содержания растворимых фибринмономерных комплексов свидетельствует о высоком уровне тромбина в крови, а также указывает на развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Фактор II — протромбин

Основные характеристики

- гликопротеин, поэлектроретической подвижности относится к α_2 -глобулинам;
- молекулярная масса — 68000—72 000 дальтон;
- синтезируется в печени при участии витамина К;
- содержание в плазме крови — около 0.1 г/л (100мкг/л) или 80—120% активности;
- период полужизни в плазме после внутривенного введения — 67—106 ч;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза — 20—40%;
- хромосома, кодирующая синтез — 11.

Протромбин является стабильным протеином, имеет специфическую особенность — связывать кальций (одна молекула протромбина связывает 10—12 ионов Ca^{++}), при этом происходят конформационные изменения структуры белка протромбина. Протромбин превращается в тромбин под влиянием комплекса протромбиназы (фактор Ха + фактор Va + Ca^{++} + фактор 3 — тромбоцитарный фосфолипид) и тромбопластина как внешнего, так и внутреннего пути свертывания.



Активным началом протромбиназы является активированный фактор X (Ха), а катализатором процесса образования тромбина — активированный фактор V (Va). Активированный фактор V связывается с фосфолипидами мембраны тромбоцита, после чего фактор Va начинает функционировать как рецептор для прикрепления активированного фактора X (Ха) к тромбоцитам. Таким образом, фактор Va значительно ускоряет превращение протромбина в тромбин.

В ходе трансформации протромбина в тромбин вначале отщепляется фрагмент Ф 1,2, после чего одноцепочная молекула протромбина превращается в мейзотромбин, а затем в двухцепочный активный фермент — тромбин (фактор Па) (З. С. Баркаган, А. П. Момот, 1999).

Превращение протромбина в тромбин сопровождается снижением молекулярной массы с 68 000–72 000 до 35 000, давая основание предполагать, что тромбин является большим фрагментом молекулы протромбина (Т. Т. Березов, В. Ф. Коровкин, 1998).

Фактор На — тромбин

Тромбин является, по существу, активной формой II-го фактора — протромбина. Это протеолитический фермент, вызывающий гидролиз фибриногена до фибрина (см. выше). В ходе этого процесса потребляются большие количества тромбина. Помимо образования фибрина тромбин выполняет также и другие функции.

Функции тромбина:

- Образование фибрина
- Активация агрегации тромбоцитов
- Стимуляция фибринолиза
- Высвобождение тромбоспандина из тромбоцитов и фибробластов
- Высвобождение из эндотелиальных клеток фактора фон Виллебранда и фактора V
- Высвобождение из эндотелиальных клеток эндотелиального расслабляющего фактора, простациклина
- Стимуляция роста клеток и репарации тканей
- Активация факторов V, фактора VII, фактора XI и фактора XIII
- Регуляция тонуса сосудов
- Стимуляция высвобождения лейкотриенов из базофилов
- Деградация факторов V, фактора VIII, фактора XI
- Стимуляция лейкоцитов
- Активация тромбомодулина

Фактор III — тканевый тромбопластин

Это комплекс липопротеиновой природы с очень высокой молекулярной массой до 167 000 000 дальтон. Он содержится в различных тканях — легких, головном мозге, печени, плаценте, почках, эндотелии сосудов (в эндотелиальных клетках в небольшом количестве) и выделяется в кровь при повреждении тканей. Тканевый фактор (тканевый тромбопластин) в присутствии ионов кальция активирует фактор VII и участвует в трансформации протромбина в тромбин.

Фактор IV (ионизированный кальций)

Ионы Ca^{++} необходимы для активации тромбопластина, конверсии протромбина в тромбин (Ca^{++} входит в состав протромбиназы), образования фибрин-полимера из фибрин-мономера. Ионизированный кальций является биологически активной формой кальция.

фактор V — проакцелерин, Ас-глобулин

Фактор V (проакцелерин) является предшественником активного фактора акцелерина.

Основные характеристики:

- гликопротеин, относится к глобулиновой фракции крови;
- молекулярная масса — 330 000 дальтон;
- синтезируется в печени и мегакариоцитах;
- содержание в плазме крови — 0.007–0.01 г/л или 70–150% активности;
- период полужизни в плазме после внутривенного введения — 12–36 ч;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза — 10–25%;
- хромосома, кодирующая синтез — 1q21–25.

Фактор V циркулирует в плазме в виде одиночного полипептида, асимметричного гликопротеида. Он синтезируется в печени и мегакариоцитах. Фактор V, синтезируемый в печени, превращается в фактор V плазмы, а фактор V, синтезируемый в мегакариоцитах, — в тромбоцитарный фактор V (Carvalho, 1995).

Фактор V превращается в активный кофактор (фVa) под влиянием протеолитического действия тромбина и фактора Ха.

Фактор VI

Фактор VI — это акцелерин, т.е. активная форма фактора V — фVa. Активный фактор Va входит в состав протромбиназы, превращающей протромбин в тромбин. В связи с тем, что отдельным фактором признается только неактивная форма коагулянта, акцелерин исключен из номенклатуры факторов свертывания.

Фактор VII

Фактор VII (проконвертин, антифибринолизин) — является предшественником конвертина.

Основные характеристики:

- гликопротеин, относится к β -глобулинам;
- синтезируется в печени при участии витамина K;
- молекулярная масса — 63 000 дальтон;
- содержание в плазме крови — около 0.005 г/л или 80–120% активности;
- период полужизни в плазме после внутривенного введения — 4–6 ч;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза — 5–10%;
- хромосома, кодирующая синтез — 13

Активная форма фактора VII является сериновой протеазой. Механизм образования активного фактора VII (фVIIa, конвертина) окончательно не выяснен.

Фактор VII участвует во внешнем пути активации свертывания крови. Этот путь включает тканевый фактор (тканевый тромбопластин, или фактор III), фактор VII и ионы Ca^{++} .

Тканевый фактор является **рецепторным** протеином, присутствующим на плазматической мембране многих клеток и имеющим высокую аффинность к фактору VII. При повреждении эндотелия на его поверхности формируется комплекс тканевый фактор/фактор VIIa при участии ионов Ca^{++} . В формировании этого комплекса ионы Ca^{++} выполняют роль мостика между фактором VIIa и фIII (тканевым фактором). Как указывалось выше, механизм активации фактора VII окончательно не известен. In vitro установлено, что комплекс фактор III + фактор VII превращается в активный комплекс фактор III + фактор VIIa путем расщепления фактора VII на одну легкую и одну тяжелую цепь, которые соединены **дисульфидной** связью. Веществами, которые могут превращать неактивный фактор VII в активную форму VIIa, являются **калликреин** (Seligsohn, Osterud, Brown и соавт., 1979), тромбин, факторы XIIa (Zur, Radcliffe, Oberdick, 1982), IXa и Xa (Rao, Rapaport, 1988).

Комплекс фактор III (тканевый фактор) + фактор VIIa + Ca^{++} на поверхности клеток превращает фактор X в активную форму — фактор Xa, который является общим для внутреннего и внешнего пути активации свертывания крови.

Установлено, что комплекс фактор III + фактор VIIa + Ca^{++} способен превращать фактор IX в активный фактор IXa во внутреннем пути активации свертывания крови (Morrison, Jesty, 1984).

Фактор VIII (антигемофильный глобулин А)

В крови фактор VIII циркулирует в виде комплекса, состоящего из нескольких субъединиц. В целом фактор VIII подразделяется на две составные части: с высокой молекулярной массой и **низкой** молекулярной массой. Высокомолекулярная часть состоит из фактора фон Виллебранда (vWF), фактора VIII R:RCo, VIII R:Ag, низкомолекулярная часть состоит из фактора VIII:C и VIII:Ag.

Фактор VIII:C — субъединица фактора VIII, обладающая прокоагулянтной активностью.

Основные характеристики Ф VIII:C:

- гликопротеин, относится к глобулиновой фракции крови;
- молекулярная масса — 267 000 дальтон;
- синтезируется **синусоидными** клетками печени, возможно, **другими эндотелиальными** клетками, гепатоцитами;
- содержание в плазме крови — 0.01–0.02 г/л или 60–250% активности;
- период полужизни в плазме после внутривенного введения 10–12 ч;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза — 35–30%;
- хромосома, кодирующая синтез — Xq28.

Предполагается, что основным местом синтеза фактора VIII:C являются **синусоидные** клетки печени. Возможно, **гепатоциты** также продуцируют фактор VIII:C (Hellman и соавт., 1989).

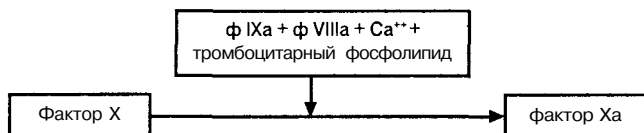
В 1984 г. две группы ученых в США выделили ген, ответственный за синтез VIII:C и установили его структуру (Gitschier и соавт., 1984,

Toole и соавт., 1984). Этот ген расположен на длинном плече X-хромосомы, имеет длину 186 тысяч пар нуклеотидов и содержит 26 экзонов и 25 интронов, являясь одним из самых больших генов человека.

Структура фактора VIII представлена тремя разными А-доменами, одним богатым углеводами В-доменом и двумя С-доменами, причем домены А и С имеют аминокислотную последовательность, идентичную таковой у фактора V, а домены А имеют гомологию, подобную церулоплазмину (Toole и соавт., 1984).

Фактор VIII:С циркулирует в крови в связи с фактором фон Виллебранда, который, таким образом, является белком-носителем для фактора VIII:С и защищает его от протеолитического разрушения.

Фактор VIII:С играет исключительно важную роль в свертывании крови, так как является кофактором фактора IXa и тем самым ускоряет активацию фактора X (формируется комплекс фактор IXa + фактор VIIIa + Ca^{++} + тромбоцитарный фосфолипид, превращающий фактор X в активный фактор Xa).



Для того чтобы сыграть роль кофактора IX, фактор VIII:С должен быть активирован. Активирование фактора VIII:С происходит под влиянием протеолитического действия тромбина. Тромбин отделяет от комплекса VIII:С/vWF фактор фон Виллебранда и расщепляет фактор VIII:С на тяжелую и легкую цепи, что приводит к активированию фактора VIII:С.

Факторы VIII:С:Ag и VIII:R:Ag являются антигенами фактора VIII.

Фактор VIII:R:Co—это активируемый ристоцетином кофактор, который необходим для агрегации тромбоцитов, индуцированной антибиотиком ристоцетином.

Фактор фон Виллебранда (vWF)— это большой адгезивный гликопротеин, который содержится в плазме, α-гранулах тромбоцитов и в эндотелии сосудов. Он синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, состоит из мультимеров с молекулярной массой от 800 000 до 20 000 000 дальтон (Нoyer, Shainoff, 1980). Мультимеры состоят из субъединиц с молекулярной массой 220 000 дальтон. Концентрация vWF в плазме составляет 5–10 мкг/мл (5–10 мг/л).

Фактор фон Виллебранда играет важную роль в осуществлении гемостаза. Ему присущи следующие функции:

- способствует адгезии тромбоцитов к субэндотелию, который обнажается при повреждении сосуда; прикрепление тромбоцитов к эндотелию происходит путем связывания фактора фон Виллебранда с рецепторами, расположенными на поверхности тромбоцитов — гликопротеинами Ib (GPIb) и IIb/IIIa (GPIIb/IIIa);

- является белком-носителемпрокоагулянтного фактора VIIIC, препятствуя быстрому его выведению из кровотока;
 - защищает лабильный фактор VIII:C от протеолитического разрушения;
 - стабилизирует молекулу VIII:C;
 - повышает концентрацию фактораVIII:C в месте повреждения сосуда.
- Синтез фактора фон Виллебранда кодируется геном, который находится на хромосоме XII и содержит 52 экзона.

Схема синтеза фактора VIII:C, фактора фон Виллебранда и комплекса фактор VIII:C/фактор фон Виллебранда показан на рис. 3.

Фактор IX (фактор Кристмаса, плазменный тромбопластиновый компонент, антигемофильный глобулин В)

Основные характеристики:

- гликопротеин, относится к β_2 -глобулинам;
- молекулярная масса — 56 000дальтон;
- синтезируется в печени;
- содержание в плазме крови — около 0.003-0.005 г/л или 70-130% активности;

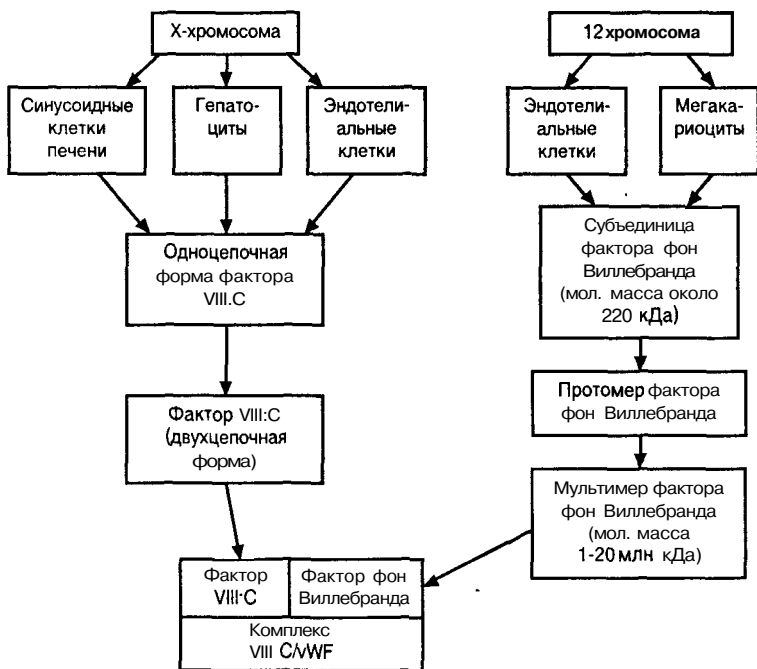


Рис. 3. Схема синтеза фактора VIIIC, фактора фон Виллебранда и комплекса фактор VIII:C/фактор фон Виллебранда.

- период полужизни в плазме после внутривенного введения — 18–40 ч;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза — 15–25%;
- хромосома, кодирующая синтез — X.

Фактор IX является **одноцепочным гликопротеином**, синтезируется в печени. Его синтез контролируется геном, который расположен на длинном плече **X-хромосомы**, имеет длину 34 тысячи пар нуклеотидов, содержит 8 экзонов и 7 интронов. Локус гена фактора IX отстоит от локуса гена фактора VIII, также расположенного на X-хромосоме. Для синтеза фактора IX необходим витамин K. Аминокислотная последовательность фактора IX содержит 415 аминокислот.

В факторе IX имеются два важных региона — домен активации и каталитический домен. В плазме фактор IX циркулирует в неактивной форме — в виде неактивного зимогена. Активирование фактора IX происходит под влиянием фактора XIa в присутствии ионов Ca^{++} (внутренний путь активации) или под действием фактора VIIa в присутствии тканевого фактора и ионов Ca^{++} (внешний путь активации).

Активная ферментная форма — фактор IXa возникает вследствие расщепления двух пептидных связей и высвобождения домена — пептида активации. Калликреин также способен непосредственно активировать фактор IX.

Активный фактор IXa вместе с фактором VIIIa и фосфолипидом тромбоцитов в присутствии ионов кальция образует комплекс, называемый «геназой», который превращает неактивную форму фактора X в активную форму Xa.

Фактор X (фактор Стюарта-Прауэр)

Основные характеристики:

- гликопротеин, относится к α -глобулиновой фракции белков;
- молекулярная масса — 55 000 дальтон;
- синтезируется в печени;
- содержание в плазме крови — около 0.01 г/л или 80–120% активности;
- период полужизни в плазме после внутривенного введения — 24–60 ч;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза — 10–20%;
- хромосома, кодирующая синтез — 13q22.

Фактор X состоит из тяжелой полипептидной цепи, содержащей активный центр, и легкой цепи, необходимой для присоединения к фосфолипидам. В активную форму Xa (**сериновую протеазу**) фактор X превращается под влиянием комплекса «геназы» (IXa + VIIIa + Ca^{++} + **тромбоцитарный фосфолипид**) или комплекса VIIa + тканевый фактор + Ca^{++} .

Активный фактор Xa объединяет внешний и внутренний пути активации свертывания крови. Вместе с фактором Va, ионами кальция и **тромбоцитарным фосфолипидом** фактор Xa образует **протромбиназу**, превращающую протромбин в тромбин.

Фактор XI (плазменный предшественник тромбопластина, антигемофильный глобулин С)

Основные характеристики:

- гликопротеин, относится к κ -глобулиновой фракции белков;
- молекулярная масса — 160 000 дальтон;
- синтезируется в печени;
- содержание в плазме — около 0.004–0.006 г/л или 70–130% активности;
- период полужизни в плазме после внутривенного введения — 48–84 ч;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза — 10–20%;
- хромосома, кодирующая синтез — 4q35.

Фактор XI обнаруживается в сыворотке крови, потому что в процессе свертывания крови потребляется в небольшом количестве. Он необходим для осуществления внутреннего пути (механизма) активации свертывания крови. Активная форма фактора XIa (сериновая протеаза) образуется при участии факторов XIIa и фактора Фитцджеральда-Фложе (высокомолекулярного кининогена). Активная форма фактора XIa активирует фактор IX, который превращается в фактор IXa.

Существует предположение, что фактор XI подобно фактору XII может активироваться путем прямой контактной активации, кроме того, фактор XI может активировать плазминоген. Таким образом, факторы XIa и XIIa участвуют в активации системы фибринолиза и комплемента. Предполагается также существование альтернативного пути активации фактора XI — непосредственно уже образовавшимся активным фактором XIa.

Фактор XII (контактный фактор Хагемана)

Основные характеристики:

- гликопротеин, состоящий из одной полипептидной цепи;
- молекулярная масса — 80 000 дальтон;
- место синтеза не известно;
- содержание в плазме — около 0.03–0.045 г/л или 70–150% активности;
- период полужизни в плазме после внутривенного введения — 52–60 ч;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза — 0–5%;
- хромосома, контролирующая синтез — 5q33.

Фактор Хагемана вырабатывается в неактивном состоянии. Активный фактор XIIa является сериновой протеазой с аргинин-эстеразной активностью. Активация фактора XII начинается *in vivo* тогда, когда обнажается отрицательно заряженная поверхность (коллаген субэндотелия сосуда) и на ней происходит адсорбция фактора XII. Вместе с фактором XII адсорбируется также комплекс прекалликреина и высокомолекулярного кининогена. Связывание фактора XII с отрицательно заряженной поверхностью вызывает конформационные изменения его молекулы и способствует активации. Фактор XII может аутоактивироваться небольшими количествами уже активного фактора XIIa.

Активации фактора XII способствуют также высокомолекулярный кининоген и калликреин.

Активный фактор XIIa расщепляется протеолитическими ферментами (плазмином, калликреином) на фрагменты, которые обозначаются XII_f. Высокомолекулярный кининоген увеличивает протеолитическое влияние калликреина на фактор XIIa. Оба фактора — XIIa и XII_f — превращают прекалликреин в калликреин.

Факторы XIIa и XII_f играют важную роль в гемостазе:

- фактор XIIa является инициатором внутреннего пути свертывания крови. В присутствии высокомолекулярного кининогена фактор XIIa превращает фактор XI в активную форму XIa — сериновую протеазу. Следует заметить, что фактор XII_f является очень слабым активатором фактора XI;
- факторы XIIa и XII_f могут инициировать внешний путь свертывания крови, они могут активировать превращение комплекса (тканевый фактор + фактор VII) в активный комплекс (тканевый фактор + фактор VIIa) внешнего пути свертывания;
- факторы XIIa и XII_f могут инициировать фибринолиз. Фактор XIIa вместе с калликреином формируют комплекс, который необходим для превращения зимогена плазминогена в сериновую протеазу плазмин, который является фибринолитиком. Фактор XII_f может также вызывать превращение плазминогена в плазмин;
- фактор XII_f активирует систему кининовую и систему комплемента. Под влиянием фактора XII_f и высокомолекулярного кининогена калликреин превращается в калликреин и далее калликреин обуславливает превращение высокомолекулярного кинина в брадикинин. Плазмин, образующийся под влиянием калликреина, может также активировать систему комплемента. Фактор XII_f (но не XIIa) может непосредственно активировать первый компонент системы комплемента.

Фактор XIII (фибринстабилизирующий, фибриназа, фактор Лаки-Лоранда)

Основные характеристики:

- α_2 -гликопротеин;
- молекулярная масса — 320 000 дальтон;
- синтезируется в печени;
- содержание в плазме — 0.01–0.025 г/л или 70–130% активности;
- период полужизни в плазме после внутривенного введения — 3–7 дней;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза — 2–3%;
- хромосома, контролирующая синтез — XIIIa:6p-24–25; XIIIb:1q31–q32.1.

Фактор XIII находится в плазме крови в виде тетрамера, состоящего из двух идентичных α -субъединиц (8 800 дальтон) (Verstroete, Vermeylen, 1984). Фактор XIII активируется тромбином. Активная форма фактора XIII представляет собой транслугтаминазу. В присутствии ионов Ca^{++} под влиянием активного фактора XIIIa из растворимого фибрин-полимера формируется стабильный фибриновый сгусток. Активная форма

фактора XIII является **трансглутаминазой**, которая соединяет фибрин-мономерные единицы в фибрин-полимере.

Фактор Флетчера (плазменный прекалликреин)

Основные характеристики:

- молекулярная масса 85 000 дальтон;
- место синтеза — печень;
- содержание в плазме — около 0.035–0.05 г/л или 60–150% активности;
- период полужизни в плазме после внутривенного введения — 35 ч;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза — неизвестен;
- хромосома, контролирующая синтез — 4.

Прекалликреин циркулирует в плазме в комплексе с кофактором — высокомолекулярным **кининогеном**. Циркулирующие комплексы прекалликреин + высокомолекулярный **кининоген** адсорбируются на отрицательно заряженной поверхности благодаря тому, что у **кининогена** есть богатая **гистидином** зона, обладающая положительным зарядом. В присутствии фактора XIIa, XIIp, плазмина и высокомолекулярного кининогена прекалликреин превращается в **сериновую протеазу калликреин**. В свою очередь калликреин ускоряет **активирование** фактора XII и превращает высокомолекулярный кининоген в **кинины**. Калликреин участвует также в функционировании **фибринолитической системы**.

Фактор Фитцджеральда-Фложе — высокомолекулярный кининоген плазмы

Основные характеристики:

- молекулярная масса 120 000 дальтон;
- предположительное место синтеза — печень;
- содержание в плазме — 0.07–0.09 г/л или 80–130% активности;
- время полужизни в плазме крови после внутривенного введения — 6.5 дней;
- минимальный уровень, необходимый для гемостаза, неизвестен;
- хромосома, контролирующая синтез — 3.

Как указывалось выше, высокомолекулярный кининоген циркулирует в крови в комплексе с **прекалликреином**. Кининоген является белком носителем для **прекалликреина**.

Под влиянием **калликреина** высокомолекулярный кининоген превращается в кинин. Кроме того, высокомолекулярный кининоген участвует вместе с фактором XIIa в активизации фактора XI (в превращении фактора XI в фактор XIa).

Кининовая система и свертывание крови

Кинины являются пептидами с низкой молекулярной массой. Они вовлекаются в реакции хемотаксиса и ответственные за ощущение боли. Кинины являются медиаторами воспалительных реакций, увеличивают сосудистую проницаемость, вызывают вазодилатацию, артериальную **гипотензию** и сокращение гладкой мускулатуры. Кининовая

система содержит факторы, которые участвуют в процессах коагуляции и в функционировании фибринолитической системы, а также в активации системы комплемента.

Кининовая система включает:

- **прекалликреин** (фактор Флетчера);
- **калликреин** (сериновая протеаза, или активная форма прекалликреина);
- **высокомолекулярный кининоген** (фактор Фитцджеральда-Фложе);
- **кинины**, которые образуются из высокомолекулярного кининогена под влиянием калликреина.

Прекалликреин циркулирует в плазме крови в комплексе с кофактором — высокомолекулярным кининогеном и превращается в калликреин в присутствии факторов XIIa, XIIf, плазмينا, высокомолекулярного кининогена.

Калликреин выполняет следующие важные функции:

- активирует фактор XII (существует механизм взаимной активации фактора XII и прекалликреина);
- инициирует активацию кининовой системы;
- активирует фибринолитическую систему и систему комплемента вместе с фактором XII. Калликреин и активированный фактор XII (XIIa) образуют комплекс — **плазминогеновый активатор**, который превращает **плазминоген** в активную форму **плазмин**, который растворяет **фибриновый сгусток**.

Значение высокомолекулярного кининогена указано выше.

СХЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Процесс свертывания крови представляет собой цепь последовательных реакций, в результате которых образуется необходимое количество тромбина для превращения растворимого фибриногена плазмы в нерастворимый фибрин. Все реакции требуют превращений неактивных факторов свертывания в активные факторы — **протеазы**. Активация факторов свертывания происходит путем ограниченного протеолиза и регулируется ионами Ca^{++} , кофакторами плазмы и клеток.

Схематически процесс свертывания крови можно разделить на 3 фазы:

а) *первая фаза* — **протромбинообразование** или **контактно-калликреин-кинин-каскадная активация**. Эта фаза приводит к образованию комплекса факторов, способных превратить протромбин в тромбин; этот комплекс [фактор Xa + фактор Va + ионы Ca^{++} + **тромбоцитарный фосфолипид**] называется **протромбиназой**. Имеются два пути активации этой фазы — внешний и внутренний. Первая фаза — фаза образования протромбиназы продолжается от 4 мин 50 с до 6 мин 50 с;

б) *вторая фаза*, или общий путь образования тромбина — **тромбинообразование** — превращение протромбина в тромбин под влиянием протромбиназы, она длится 2–5 с;

в) *третья фаза* — **фибринообразование**, она длится 2–5 с.

В зависимости от пути формирования активного фактора Ха, входящего в состав протромбиназы, различают внутренний и внешний пути активации свертывания крови.

Внутренний (плазменный) путь активации свертывания крови

Этот путь активации свертывания крови получил такое название потому, что все его компоненты находятся в циркулирующей крови. *In vivo* этот путь сосуществует совместно с внешним. Внутренний путь активации свертывания крови включает факторы XII, XI, IX, VIII, кофакторы — высокомолекулярный кининоген и прекалликреин.

Внутренний путь свертывания крови начинается с того, что на отрицательно заряженных поверхностях, таких как коллаген, базальная мембрана поврежденного сосуда, сразу же адсорбируются факторы свертывания XII, XI, IX, высокомолекулярный кининоген и прекалликреин. Связывание фактора XII с отрицательно заряженной поверхностью вызывает конформационные изменения его молекулы и активирует его. Активации фактора XII способствует также высокомолекулярный кининоген и калликреин, образовавшийся из прекалликреина. Активный фактор XII превращает фактор IX в активный IXa, который затем активирует фактор VIII. В последующем активные факторы VIII, IXa, ионы Ca^{++} и фосфолипиды мембраны тромбоцитов формируют комплекс — «геназу», активирующий фактор X.

Внешний (тканевый) путь активации свертывания крови

In vivo этот путь активации свертывания крови является основным. Главными компонентами этого пути являются тканевый фактор, активный фактор VIIa и ионы Ca^{++} .

Тканевый фактор (тканевый тромбопластин, фактор III) представляет собой богатые фосфолипидами мембранные липопротеины клеток тканей и поступает в кровь только при их повреждении, в том числе, при повреждении эндотелия. Тканевый фактор имеет очень высокую аффинность к плазменному свертывающему фактору VII. Под влиянием тканевого фактора происходит превращение неактивного фактора VII в активный фактор VIIa. Далее формируется комплекс тканевый фактор + VIIa + ионы Ca^{++} , который активирует факторы X и IX. При высокой концентрации фактора X он оказывает протеолитическое воздействие на фактор VIIa и инактивирует его.

Фаза тромбинообразования, или общий путь образования тромбина

Вследствие активации внешнего и внутреннего путей свертывания крови происходит превращение неактивного фактора X в активный фактор Ха. Внешний и внутренний пути приводят к образованию одинаковых количеств активного фактора Ха. Далее формируется протромбиназный комплекс (фактор Ха + фактор Va + ионы Ca^{++} + тромбоци-

тарный фосфолипид), под влиянием которого происходит превращение протромбина (фактора II) в тромбин.

Фаза фибринообразования

Под влиянием тромбина происходит гидролиз фибриногена до фибринопептидов А и В. Кроме того, под влиянием тромбина неактивный фактор XIII (фибринстабилизирующий) превращается в активный XIIIa, который в присутствии ионов Ca^{++} превращает растворимый фибрин-полимер в стабильный **фибриновый** сгусток (подробнее см. выше, в разделе, посвященном фактору I — фибриногену).

Схема свертывания крови представлена на рис. 4 (Jobe, 1998).

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Наряду со свертывающей системой, обеспечивающей формирование тромба, существует система, функционирование которой направлено на устранение (**лизирование**) тромба. Фибринолиз имеет большое значение в заживлении ран, а также является способом борьбы организма с окклюзией кровеносного сосуда.

Фибринолиз — это физиологический процесс, который устраняет нерастворимые депозиты фибрина (фибриновый сгусток) путем ферментативного расщепления стабильных полимеров фибрина. Под влиянием плазмина тромб растворяется.

Существуют плазменная и клеточная **фибринолитические** системы.

Фибринолитическая система плазмы

Плазменная **фибринолитическая** система включает:

- пламиноген (профермент);
- активаторы пламиногена;
- плазмин (фермент),
- ингибиторы плазмينا;
- ингибиторы активаторов пламиногена.

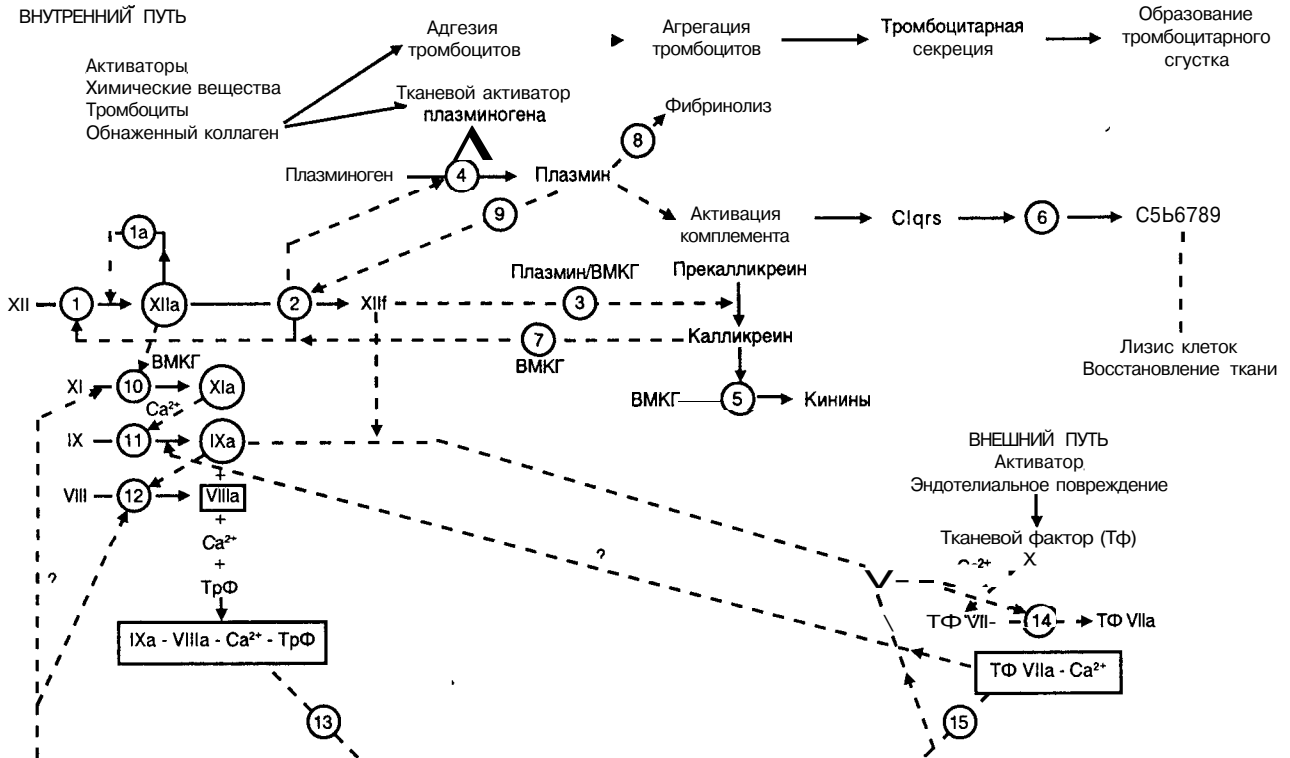
Пламиноген

Пламиноген — неактивный предшественник плазмина, представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 90 000 **дальтон**, который синтезируется в печени (по некоторым данным — также почками и эозинофилами). Молекула пламиногена состоит из А-цепи с 5-ю доменами и В-цепи (каталитический домен). Период полусуществования пламиногена составляет 2 **сут**. Пламиноген циркулирует в крови и в норме, при отсутствии тромбов, но концентрация его повышается при наличии воспалительных процессов в организме.

Пламиноген обладает способностью связываться со свободными **лизиновыми** остатками фибрина, α_2 -антиплазмина, а также с тромбоспондинами иммуноглобулинами.

Фибрин имеет тенденцию к абсорбции пламиногена, который автоматически инкорпорируется в фибриновый сгусток. Внутри фибри-

ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ



ОБЩИЙ ПУТЬ

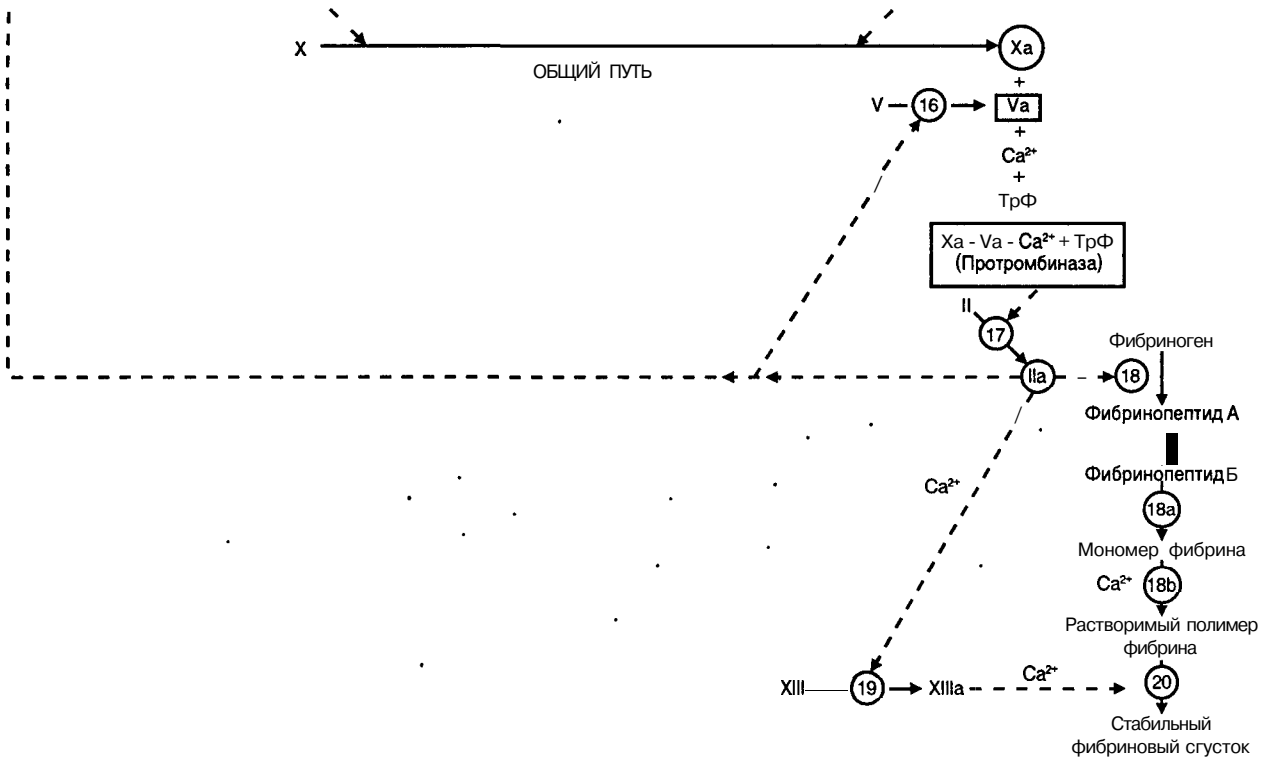


Рис. 4. Пути коагуляции (внутренний, наружный и общий) и фибринолитические системы с их взаимодействием с **кининами** и системами комплемента. Круги, содержащие римские цифры — сывороточные **протеазы**; **калликреин** и **плазмин** — тоже сывороточные протеазы. Факторы в квадратах — кофакторы (Va и Villa). Прямоугольники — **коагуляционные комплексы**. Сплошные стрелки показывают изменение фактора. Пунктирные стрелки указывают действие. **ТрФ** — **тромбоцитарный фосфолипид**. ? — активация XI в XIa с помощью тромбина и IX в IXa с помощью **ТФ:Villa - Ca²⁺** установлены *in vitro* но остаются не подтвержденными *in vivo*.

Примечание. Цифры в кружках на схеме обозначают следующие реакции:

- 1 — активация фактора **XII**, чему способствуют **калликреин** и высокомолекулярный кининоген (**ВМКГ**) (7);
- 1a — **аутоактивация** фактора **XII**;
- 2 — расщепление **XIIa** на фрагменты (**XII**) с участием **плазмина** (9);
- 3 — фактор **XIIФ** вместе с **плазмином** и **ВМКГ** участвует в превращении **прекалликреина** в **калликреин**;
- 4 — превращение **плазминогена** в **плазмин**;
- 5 — превращение **высокомолекулярного кининогена** в **кинины** под влиянием **калликреина**;
- 6 — активация системы комплемента **плазмином**;
- 8 — **фибринолиз** под влиянием **плазмина**;
- 10 — активация фактора **XI**;
- 11 — активация фактора **IX**;
- 12 — активация фактора **VIII**;
- 13 — участие комплекса **IXa + Villa + Ca²⁺ + ТрФ** в активации фактора **X**;
- 14 — активация комплекса **ТрФ:VII**;
- 15 — участие комплекса **ТФ:VIIa + Ca²⁺** в активации фактора **X**;
- 16 — активация фактора **V**;
- 17 — активация фактора **II** (превращение **протромбина** в **тромбин**) под влиянием **протромбиназы**;
- 18 — **протеолиз** фибриногена под влиянием **тромбина**;
- 18a — превращение **фибриноген-полимера** в **фибрин-мономер**;
- 18b — превращение **фибрин-мономеров** в растворимый **фибрин-полимер**;
- 19 — активация фактора **XIII**;
- 20 — превращение **растворимого фибрин-полимера** в стабильный **фибриновый сгусток**.

нового сгустка **плазминоген** под влиянием специфических активаторов (рис. 5) **плазминоген** превращается в **плазмин**, и начинается медленное разрушение **фибринового сгустка**.

Активаторы плазминогена

Превращение **плазминогена** происходит под **влиянием** активаторов. Активация **плазминогена** может идти по внешнему и внутреннему пути. *Внутренняя активация плазминогена* происходит под влиянием плазменных факторов свертывания крови, составляющих контактную группу (см. выше) — факторов **XIIa**, **XIIФ**, **XIa**, высокомолекулярного **кининогена**, **калликреина**.

Внешняя активация плазминогена осуществляется под влиянием преимущественно тканевого активатора **плазминогена** и **урокиназы**. *Тканевый активатор плазминогена* продуцируется **эндотелиальными** и **мезотелиальными** клетками, моноцитами, мегакариоцитами, злокачественными клетками, а также содержится во многих органах и тканях (миокарде, предстательной железе, матке, печени, плаценте).



Рис. 4. Пути активации плазминогена.

Тканевый активатор плазминогена является сериновой протеазой, которая имеет период полусуществования около 4 мин, циркулирует в крови в комплексе со своим ингибитором и имеет высокое сродство к фибрину. Тканевый активатор плазминогена и плазминоген связываются с фибриновыми нитями тромба, и это сразу же приводит к превращению плазминогена в плазмин.

Под влиянием плазмينا происходит расщепление фибрина.

Вторым активатором, участвующим во внешнем пути, является **урокиназа**. Она, как и тканевый активатор плазминогена, является сериновой протеазой и продуцируется фибробластами, моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками. Урокиназа поступает в плазму, а также выделяется с мочой. Период полусуществования **урокиназы** в плазме составляет около 7 мин. Урокиназа циркулирует в крови в свободной форме. Основная функция **урокиназы** заключается в разрушении внеклеточного **матрикса** тканей, что создает благоприятные условия для миграции клеток. Урокиназа активирует плазминоген, превращая его в плазмин.

Таким образом, и внутренний и внешний пути активации плазминогена приводят к его активации — образованию плазмينا.

Плазминоген могут также активировать так называемые нефизиологические активаторы — **стрептокиназа** (продуцируется гемолитическим стрептококком); **антистрептолаза** (комплексное соединение, состоя-

щее из **плазминогена** человека и **стрептокиназы стрептококка**); **стафилокиназа** (продуцируется золотистым стафилококком).

Плазмин

Плазмин — фермент, **сериновая протеаза**, образовавшаяся из плазминогена под влиянием активаторов внешнего или внутреннего пути. Молекула гошзмина имеет 2 цепи — легкую (**С-концевую**) с молекулярной массой 25 000 дальтон, содержащую активный центр, и тяжелую (**Н-концевую**) цепь с молекулярной массой 60 000 дальтон. В тяжелой цепи находятся **лизинсвязывающие** участки, которые ответственны за взаимодействие **плазмينا** — расщепление фибрина и поддержание нормальной проходимости сосудов. Наряду с этим плазмин разрушает фибриноген, факторы V, VII, IX, X, фактор фон Виллебранда и **тромбоцитарные гликопротеины**. Кроме того, плазмин активирует компоненты комплемента C1, C3a, C3d, C5.

В процессе расщепления фибриногена и фибрина **плазмином** образуются продукты деградации (расщепления) фибриногена и фибрина, которые удаляются печенью, почками, клетками **ретикуло-эндотелиальной** системы. Известны 4 основных продукта деградации фибрина и фибриногена: X, Y, D (D-D-димер) и E. Фрагменты X, Y обозначаются как ранние продукты деградации, а D и E считаются поздними.

Фрагмент X является первым и самым большим (его молекулярная масса составляет 250 000 дальтон). Он возникает в результате расщепления плазмином терминального участка α -цепи фибрин-полимера. Затем фрагмент X расщепляется плазмином до двух фрагментов, обозначаемых как Y (YY), и промежуточного комплекса DXD. Далее комплекс YY+DXD расщепляется на комплексы DED и DY/YD, которые на заключительной стадии расщепления фибрина образуют E-фрагмент и D-D-димер с молекулярной массой около 180 000 дальтон.

Деградация фибрина плазмином показана на рис. 6.

Продукты деградации фибрина могут иметь большое значение, потому что способны вызвать тяжелое нарушение гемостаза. Продукты деградации фибрина обладают **антитромбиновым** эффектом, препятствуют полимеризации фибрин-мономеров и угнетают активность тромбоцитов.

Большинство продуктов деградации фибрина образуют некоагулирующие или плохо коагулирующие комплексы с фибрин-мономерами или фибриногеном. Образующиеся на начальных этапах расщепления фибрина большие фрагменты X и Y вместе с промежуточными продуктами деградации фибрина играют важную роль в развитии **антикоагулянтного** эффекта, обладают антитромбиновым эффектом.

Большинство продуктов деградации фибрина, особенно фрагмент Y, **ингибируют** свертывание крови. Фрагменты Y и D **ингибируют** полимеризацию фибрина, фрагмент E обладает резко выраженным антитромбиновым эффектом. Все 4 фрагмента (X, Y, D, E) значительно тормозят агрегацию тромбоцитов.

Фибрин-мономеры в норме в плазме отсутствуют. Однако фибрин-мономеры в комплексе с продуктами деградации фибрина **обнаружи-**

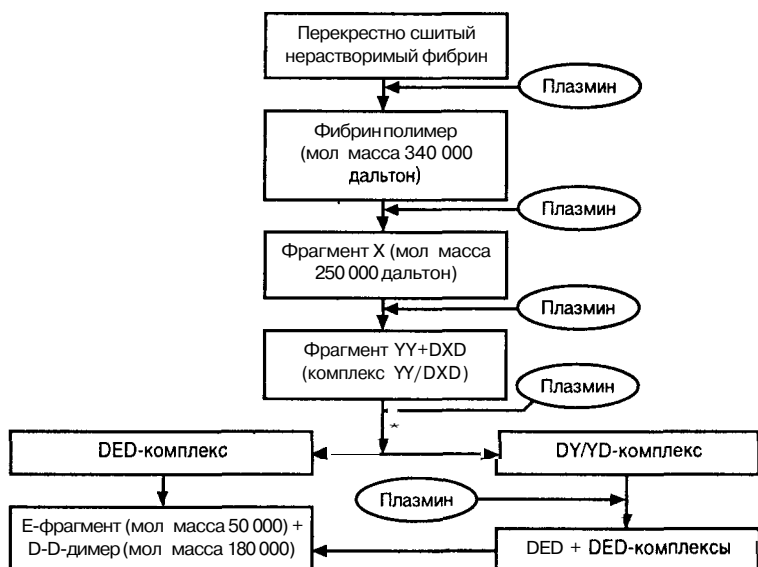


Рис. 6. Схема деградации фибрина.

ваются в крови при патологии фибринолитической системы и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Ингибиторы пламина и активаторов пламиногена

Функция фибринолитической системы регулируется ингибиторами пламина и активаторов пламиногена. К ингибиторам пламина относятся α_2 -антипламин и α_2 -макроглобулин, антитромбин III, α_1 -анти-трипсин, ингибитор эстеразы C1; гликопротеин, богатый гистидином. К ингибиторам активаторов пламиногена относятся ингибиторы активатора пламиногена 1-го, 2-го и 3-го типов.

Ингибиторы пламина

α_2 -Антипламин является α_2 -гликопротеином и ингибитором сериновой протеазы, синтезируется в печени. Это главный быстродействующий ингибитор фибринолиза, вырабатывается в печени, имеет молекулярную массу 67 000 дальтон. α_2 -Антипламин ингибирует фибринолиз, связываясь с пламином в соотношении 1:1 и образуя необратимый комплекс с пламином, свободно циркулирующим в плазме. Это предупреждает связывание пламина с фибрином и преждевременное и неконтролируемое расщепление пламином фибрина, фибриногена, а также факторов свертывания V и VIII. Кроме того, α_2 -антипламин образует перекрестные связи с нитями фибрина, чему в определенной мере способствует фактор XIIIa.

Установлено также, что α_2 -антиплазмин ингибирует превращение плазминогена в плазмин путем подавления тканевого активатора плазминогена (Ranby, Bergsdorf, Nillson, 1982). Предполагается, что α_2 -антиплазмин ангибирует также активность урокиназы.

α_2 -Макроглобулин — гликопротеин с молекулярной массой 725 000 дальтон, в норме циркулирующий в плазме. Он является медленно действующим ингибитором плазмина, угнетает активность плазмина и калликреина, а также обладает антитромбиновым эффектом.

α_2 -Антитрипсин — медленно действующий ингибитор плазмина с молекулярной массой около 40 000—50 000 дальтон. α_2 -Антитрипсин угнетает активность многих протеолитических ферментов, он ингибирует плазмин, а также тромбин, фактор XIa, химотрипсин, эластазу, протеолитические ферменты лейкоцитов, бактериальные протеиназы, но почти не влияет на калликреин плазмы.

Антитромбин III (кофактор гепарина — I) является не только первичным антикоагулянтом (см. далее), но обладает также антифибринолитическим эффектом. Он ингибирует фибринолиз путем образования с плазмином недиссоциирующего комплекса в соотношении 1:1. Кроме того, антитромбин III подавляет активность калликреина.

Ингибитор эстеразы C_1 инактивирует плазмин, ингибирует комплекс, калликреин, а также факторы свертывания XIIa, XIIg, XIa (подробнее см. в разделе «Ингибиторы свертывания крови (антикоагулянтная система»).

Гликопротеин, богатый гистидином, является конкурентным ингибитором плазминогена.

Ингибиторы активатора плазминогена

Известно три типа ингибиторов активатора плазминогена — 1-й, 2-й, 3-й, однако наибольшее значение имеет 1-ый,

Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1) является гликопротеином, продуцируется эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц, мегакариоцитами и мезотелиальными клетками, депонируется в α -гранулах тромбоцитов. Основная функция ИАП-1 — инактивация тканевого активатора плазминогена. На месте повреждения активированные тромбоциты и клетки эндотелия выделяют большое количество ИАП-1, что позволяет предупредить преждевременный лизис фибрина.

В настоящее время известен ряд факторов, которые стимулируют продукцию ИАП-1. Стимуляторами ИАП-1, которые приводят к ингибированию лизиса сгустка, являются:

- тромбин;
- трансформирующий фактор роста β ;
- тромбоцитарный фактор роста;
- интерлейкин-1;
- фактор некроза опухоли α ;
- инсулиноподобный фактор роста;
- глюкокортикоиды;

- эндотоксин.

Кроме ингибирования тканевого активатора плазминогена, ИАП-1 ингибирует двухцепочную урокиназу, но не инактивирует одноцепочную урокиназу.

ИАП-1 ингибируется фактором Ха, продуцируемым во время контактной активации свертывания.

Ингибитор активатора плазминогена 2-го типа (ИАП-2) выделен из плаценты и культур макрофагов, присутствует в крови беременных, инактивирует тканевый активатор плазминогена и двухцепочную урокиназу.

Ингибитор активатора плазминогена 3-го типа (ИАП-3) получен из культуральной среды фибробластов, в плазме не определяется. ИАП-3 взаимодействует с тромбином, плазмином, тканевым активатором плазминогена, инактивируя их. Угнетает также активность урокиназы.

Клеточная фибринолитическая система

Установлено, что лейкоциты и макрофаги способны непосредственно участвовать в лизисе фибрина, выделяя протеолитические ферменты.

Кроме того, лейкоциты и макрофаги фагоцитируют фибрин и различные фрагменты клеток, скопившихся в месте повреждения.

Ингибиторы свертывания крови (антикоагулянтная система)

Наряду с системой свертывания крови существует антикоагулянтная система, представленная различными ингибиторами свертывания крови. Свертывающая система крови и антикоагулянтная система в норме находятся в хорошо сбалансированных отношениях. В задачи антикоагулянтной системы входит препятствовать активации факторов свертывания, предупреждать возникновение массивного внутрисосудистого тромбоза, ограничить свертывающую реакцию местом повреждения.

Все образующиеся в организме антикоагулянтные вещества можно подразделить на 2 группы:

- первичные антикоагулянты — вещества, синтезируемые постоянно, независимо от свертывания и фибринолиза крови, и с постоянной скоростью выделяемые в кровоток;
- вторичные антикоагулянты — вещества, образующиеся из факторов свертывания крови и других белков в результате гемокоагуляции и фибринолиза.

Первичные антикоагулянты

В соответствии с механизмом действия все первичные антикоагулянты подразделяются на группы:

- серпины (термин образован из слов *serine protease inhibitor*), являющиеся ингибиторами сериновых протеаз. Активный центр серпинов связывается с субстратсвязывающим участком активированного фактора свертывания крови. Это блокирует активный его центр, и фактор свертывания крови не может вступить далее в протеолити-

ческую реакцию. К этой группе относится большинство первичных антикоагулянтов — антитромбин III, гепариновый кофактор II, протеаза нексин-1, C1-ингибитор, α_1 -антитрипсин, а также α_2 -антиплазмин и ингибитор активатора плазминогена;

- **кунины** — белки, гомологичные ингибиторам панкреатического трипсина. К кунинам относится ингибитор пути тканевого фактора;
- **α_2 -макроглобулин**.

1. Антитромбин-III — важнейший первичный антикоагулянт, его также называют кофактором гепарина I. Антитромбин-III является α_2 -гликопротеином с молекулярной массой около 58 000 дальтон, синтезируется гепатоцитами, мегакариоцитами и эндотелиоцитами, период полужизни составляет 2,7 дня. Синтез антитромбина-III контролируется хромосомой 1q22–25. По механизму действия относится к серпинам, т.е. является ингибитором сериновых протеаз.

Антитромбин-III постоянно циркулирует в плазме крови, ковалентно связывается с сериновыми протеазами и ингибирует следующие факторы свертывания, являющиеся сериновыми протеазами — факторы IXa, Xa, XIa, XIIa и тромбин.

Скорость нейтрализации сериновых протеаз (факторов IXa, Xa, XIa, XIIa и тромбина) антитромбином-III резко возрастает в присутствии гепарина. Связывание гепарина с антитромбином-III ускоряет образование комплекса тромбин + антитромбин-III + гепарин, что способствует быстрой инактивации тромбина. Далее гепарин диссоциирует из комплекса и связывается с другой молекулой антитромбина-III, участвуя в инактивации следующих молекул свертывающих факторов — сериновых протеаз. Без гепарина антитромбин-III инактивирует тромбин очень медленно. Антитромбин-III является плазменным кофактором гепарина, и без антитромбина-III гепарин почти не проявляет антикоагулянтного эффекта.

Антитромбин-III ингибирует также плазмин и калликреин. Период полужизни антитромбина-III составляет около 70 ч.

Таким образом, антитромбин-III играет жизненно важную роль в своеобразном «мониторинге» свертывающей, фибринолитической калликреин-кининовой системы и системы комплемента (рис. 7).

2. Гепарин — сульфатированный полисахарид с молекулярной массой 4000–9000 дальтон, вырабатывается тучными клетками, в большом количестве содержится в печени и легких. Гепарин образует комплекс с антитромбином-III, превращая его в антикоагулянт немедленного действия. С другой стороны, антитромбин-III необходим для проявления антикоагулянтного эффекта гепарина. Антитромбин-III и гепарин взаимно способствуют действию друг друга. Гепарин соединяется с антитромбином-III, при этом происходят конформационные изменения молекулы антитромбина-III, что облегчает связь его активного аргининового центра с сериновым центром тромбина, фактора Xa и других факторов свертывания — сериновых протеаз — и их инактивацию.

3. Гепариновый кофактор // — серпин, продуцируемый печенью, имеет молекулярную массу около 66 000 дальтон, ингибирует тромбин

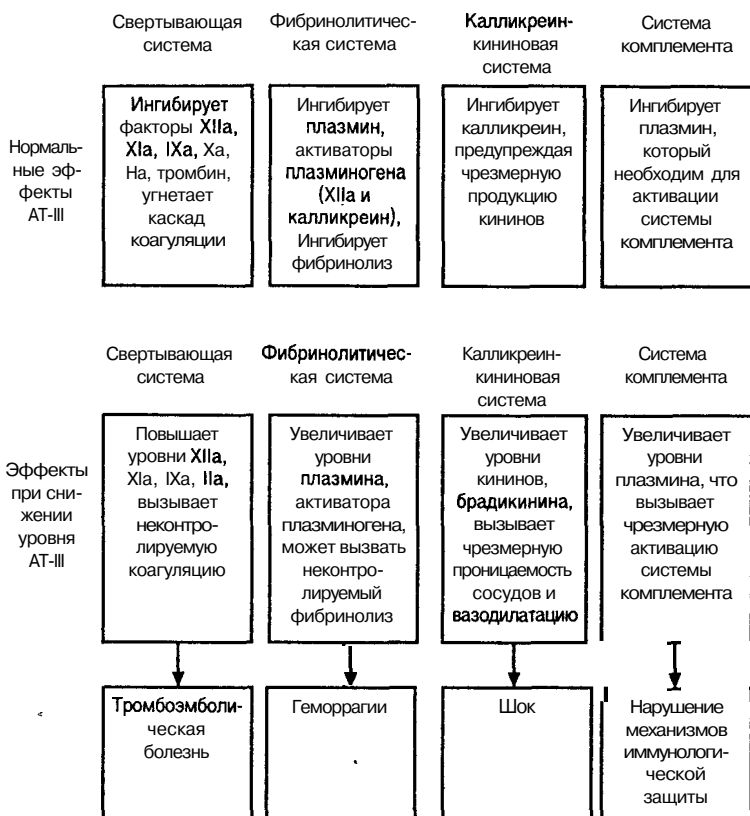


Рис. 7. Роль **антитромбина-III**.

в присутствии гепарина или других мукополисахаридов, преимущественно дерматан-сульфата. По сравнению с **антитромбином-III** гепариновый кофактор II Ингибирует тромбин значительно слабее и медленнее. В отличие от **антитромбина-III** гепариновый кофактор-II не Ингибирует плазмин. Ингибируя активность тромбина, гепариновый кофактор II играет определенную роль в регулировании заживления, воспаления, развития нервной ткани.

4. **$\alpha 1$ -Антитрипсин ($\alpha 1$ -антипротеаза)** является α -глобулином с молекулярной массой 40 000–50 000 дальтон, продуцируется в печени, ингибирует трипсин, тромбин, фактор XIIa, а также угнетает фибринолиз (инактивирует плазмин) и, возможно, активность фактора XIIa.

5. **Протеазанексин-1 — серпин**, являющийся ингибитором тромбина.

6. **C1-ингибитор** (ингибитор C1-эстеразы) — серпин, являющийся α -гликопротеином с молекулярной массой около 105 000—135 000 дальтон, который первоначально был идентифицирован как ингибитор C1-эстеразы (сериновой протеазы) — активного первого компонента системы комплемента. Сейчас известно, что C1-ингибитор инактивирует факторы XIIa, XIIb, XIa, а также калликреин и плазмин. C1-ингибитор нейтрализует 95% фактора XIIa и более 50% всего калликреина.

7. **Протеины С и S** играют важнейшую роль в функционировании первичной антикоагулянтной системы. Протеин С и его кофактор протеин S являются **К-витаминзависимыми** гликопротеинами. Молекулярная масса протеина С 62 000 дальтон, протеина S — 71 000 дальтон, оба протеина синтезируются в печени. Протеин С циркулирует в крови в неактивной форме, с помощью кальциевых мостиков связывается с поверхностью **эндотелиальных** клеток. Протеин С активируется небольшим количеством тромбина, протеином S и тромбомодулином.

Тромбомодулин — поверхностный белок эндотелиоцитов, который связывается с тромбином. Взаимодействие тромбина и тромбомодулина опосредовано белком **витронектином**. Тромбин в комплексе с тромбомодулином активирует протеин С. Основные свойства тромбомодулина представлены в табл. 4.

Активированный протеин С в комплексе с протеином S является ингибитором активных факторов свертывания Va и VIII.

Протеин С существует в плазме в свободной форме, а протеин S — как в активной, свободной форме, так и в неактивной, **комплементс-связанной** форме.

Свойства и структура протеина S представлены в табл. 5.

Активация протеина С происходит на поверхности эндотелиальных клеток под влиянием тромбина в присутствии ионов кальция и **тромбомодулина**.

Табл. 4. Основные свойства тромбомодулина (Turgeon, 1999)

Молекулярная масса	≈ 74 000 дальтон
Клеточная локализация	Эндотелий
Функция	Ускоряет активацию протеина С тромбином
Механизм действия	Образует комплекс с тромбином в соотношении 1:1, функционирует в качестве кофактора
Роль ионов Ca^{++} в активации протеина С	Ионы Ca^{++} необходимы
Роль ионов Ca^{++} в формировании комплекса тромбин + Тромбомодулин	Ионы Ca^{++} не нужны
Контроль за активацией протеина С	Тромбин может ингибироваться антитромбином-III при взаимодействии с тромбомодулином
Другие функции тромбомодулина	Уменьшает способность тромбина влиять на фибриноген , активирует фактор V и тромбоциты
Зависимость от витамина К	Не зависит

Табл. 5. Структура и свойства протеина S (Eston, 1990)

Структура протеина S	Гликопротеин с молекулярной массой 71000 дальтон
функция	Ускоряет инактивацию факторов Va и Villa, активированным протеином C (функционирует как кофактор)
Витамин-К-зависимость	Витамин-К-зависимый
Связь с мембранами	Образует комплекс с активированным протеином C на поверхности мембран тромбоцитов и эндотелиоцитов
Формы циркуляции в плазме	Циркулирует в плазме в свободной форме и в связанной форме (в комплексе с белком C4b)
Регуляция	Инактивируется тромбином, не активен в комплексе с белком C4b

Описаны 4 этапа активации протеина С. 1-й этап характеризуется тем, что **тромбomodулин** образует комплекс с тромбином в соотношении 1:1 на поверхности **эндотелиальных** клеток. На 2-м этапе протеин С соединяется с комплексом **тромбин-тромбомодулин** с помощью кальциевых мостиков и активируется вследствие **протеолитического** расщепления. На 3-м этапе протеин S связывается с комплексом на **эндотелиальной** поверхности. На 4-м, заключительном этапе, активированный протеин С в присутствии протеина S **протеолитически** расщепляет факторы свертывания Va (V-Vi) и Villa (**VIII-VIIIi**), в результате чего резко снижается конверсия протромбина в тромбин, который, с одной стороны, является **прокоагулянтом**, с другой — активирует **антикоагулянтную** систему.

Наряду с **антикоагулянтным** эффектом **комплекс** протеин С + протеин S повышает **фибринолитическую** активность, так как **инактивирует** ингибитор активатора плазминогена (Marlar, Kleiss, Griffin, 1982).

8. *Ингибитор протеина S* является **гепарин-активируемой** сериновой протеазой, которая **ингибирует** активированный протеин С, фактор Ха и тромбин (Suzuki, Nishioka, Kusumoto, 1984). Ингибитор протеина С не влияет на **плазмин** и **плазминогеновый** активатор **урокиназу**.

9. *Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ)* относится к семейству **белков-куниновых** ингибиторов, является гликопротеином с молекулярной массой 30 000—40 000 дальтон, синтезируется **эндотелиальными** и в меньшей степени — **моноклеарными** клетками и **гепатоцитами**. Имеются 3 пула ИПТФ. 50-90% — в **эндотелиоцитах**, 10—50% — в плазме, 2.5% — тромбоцитах.

Плазменный пул на 95% связан с липопротеинами, 5% находятся в плазме в свободном состоянии. Активной является лишь свободная форма ИПТФ.

ИПТФ ингибирует активный фактор Ха и комплекс тканевый фактор + ф VIIa.

Гепарин стимулирует выделение ИПТФ. **Противосвертывающие** свойства сосудистого эпителия обусловлены способностью содержащихся в нем **гепариноподобных** соединений усиливать **антикоагулянтный** эффект ИПТФ.

10. α_2 -Макроглобулин— гликопротеин с молекулярной массой около 725 000 дальтон, в норме циркулирующий в плазме, связывается с различными протеолитическими ферментами, включая тромбин, однако степень ингибирования тромбина ниже, чем у антитромбина-III. α_2 -макроглобулин ингибирует также калликреин и фибринолиз.

Вторичные антикоагулянты

Вторичные антикоагулянты образуются в процессе свертывания и фибринолиза. Ко вторичным антикоагулянтам З. С. Баркаган и К. М. Бишевский (1986) относят антитромбин I (сорбирует и инактивирует тромбин и фактор Ха); метафактор Va (ингибитор фактора Ха); метафактор XIa (ингибитор комплекса фактор XIIa + фактор XIa); продукты фибринолиза (продукты деградации фибриногена, ингибируют образование фибрина, фактор IXa и агрегацию тромбоцитов).

В табл. 6 приведены основные сведения о противосвертывающих факторах и ингибиторах фибринолиза.

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

Исследование сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза

Сосудистый компонент гемостаза

Для суждения о состоянии сосудистого компонента гемостаза применяют пробы шипка и жгута. Разумеется, они недостаточно точны и стандартизированы и позволяют сделать лишь ориентировочное суждение о состоянии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Проба шипка

Врач собирает под ключицей кожу и делает щипок. В норме изменений кожи не происходит ни сразу после щипка, ни в течение суток. При снижении резистентности капилляров на месте щипка появляются петехии или кровоподтеки, особенно через 24 ч.

Проба жгута или манжеточная проба

Отступив на 2 см книзу от локтевого сгиба, очерчивают на внутренней поверхности предплечья круг диаметром 5 см. На плечо накладывают манжету тонометра, соединяют с манометром и поддерживают давление на уровне 90–100 мм рт. ст. в течение 5 мин. Затем манжету снимают и ждут восстановления кровотока в руке в течение 5 мин, после чего подсчитывают количество петехии в очерченном круге. В норме число петехии не превышает 10; при слабо положительной пробе количество петехии 11–20; проба считается положительной при 20–30 петехиях и резко положительной — при количестве петехии 30 и более.

Табл. 6. Основные ингибиторы свертывания и фибринолиза (Jobe, 1998)

Ингибитор	Молекулярная масса, дальтоны	Концентрация в плазме, мг/дл	Темп ингибирования	Увеличивает ли темп ингибирования	Ингибируемая система	Ингибируемая функция
Антитромбин-III	58000	21-30	Медленный	Да	Коагуляция Фибринолиз	Тромбин, XIIa, XIa, Xa, IXa, калликреин Плазмин, калликреин
Гепариновый кофактор II	66000	9	Медленный	Да	Только коагуляция	Преимущественно тромбин
α_2 -Макроглобулин	725000	130-325	Вариабельный	Нет	Коагуляция Фибринолиз	Тромбин и калликреин Плазмин и калликреин
α_1 -Антитрипсин	40000-50000	245-335	Медленный	Нет	Коагуляция Фибринолиз	XIa, тромбин (слабый ингибитор) Плазмин
C1-Инактиватор	105000-135000	14-30	Медленный	Нет	Коагуляция Фибринолиз Комплемент	XIIa, XIIIf, XIa, калликреин Плазмин C1-эстераза
Система протеинов C-S	62000 (C) 71000 (S)	0.2-0.6 1.5 (свободный)	Медленный	Нет	Коагуляция Фибринолиз (повышает)	Va, Villa Может повышать фибринолиз путем инактивирования ингибитора активатора плазминогена
Ингибитор протеина C	67000	0.5	?	Да	Коагуляция (повышает) Коагуляция (ингибирование)	Активация протеина C Ха, тромбин, калликреин
Ингибитор активатора плазминогена-1	45000-50000	Следы	Вариабельный	Нет	Коагуляция Фибринолиз	Тромбин Тканевый активатор плазминогена, активированный протеин C, урокиназа, плазмин
Ингибитор пути тканевого фактора	30000-40000	0.01	Медленный	Да	Только коагуляция	Тканевый фактор + VIIa, Ха
α_2 -Антиплазмин	65000-75000	5-7	Быстрый	Нет	Только фибринолиз	Ингибитор плазмينا, тканевого активатора плазминогена, урокиназы

Количество петехий более 10 свидетельствует о снижении резистентности стенки капилляров, что может быть связано с нарушением функционального состояния тромбоцитов, снижением их количества и ангиотрофической функции тромбоцитов, а также с повышением проницаемости капилляров при различных патологических процессах (васкулиты, вазопатии различного генеза).

Тромбоцитарный компонент гемостаза

Для характеристики тромбоцитарного компонента гемостаза наиболее часто применяются следующие тесты:

- определение количества тромбоцитов в крови;
- определение длительности кровотечения;
- определение агрегационной функции тромбоцитов.

Определение количества тромбоцитов в крови

Количество тромбоцитов в капиллярной крови в норме составляет $150-350 \times 10^9/\text{л}$.

При патологии гемостаза может наблюдаться как увеличение количества тромбоцитов (тромбоцитоз), так и снижение (тромбоцитопения). О тромбоцитозе см. в главе «Эссенциальный тромбоцитоз», о тромбоцитопении — в главе «Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура».

Необходимо также определять размеры тромбоцитов. Различают микро-, мезо-, макро- и мегалоформы тромбоцитов.

Распределение различных форм тромбоцитов в норме:

- микроформы ($< 2 \text{ мкм}$) — 2–15%;
- мезоформы (2–4 мкм) — 82–89%;
- макроформы ($> 4 \text{ мкм}$) — 1–11%;
- мегалоформы ($> 5.5 \text{ мкм}$) — 0–1%.

В патологии могут встречаться следующие варианты изменения размеров тромбоцитов:

а) преобладание макроформ наблюдается при усиленной регенерации тромбоцитов (тромбоцитопеническая пурпура идиопатическая, тромбоцитопения гаптеновые, системные васкулиты и ДВС-синдром);

б) преобладание мегалоформ (дизагрегационная тромбоцитопатия Мея-Хегглина, наследственная геморрагическая тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье);

в) преобладание микроформ (синдром Вискотта-Олдрича).

Подробно см. в гл. «Тромбоцитопатии».

В ряде случаев целесообразно анализировать тромбоцитарную формулу, т.е. степень зрелости тромбоцитов.

Нормальная тромбоцитарная формула (М. И. Корневская, 1967):

- юные — 0–0.8%;
- зрелые — 90.3–95.1%;
- старые — 2.2–5.6%;
- дегенеративные — 0–0.02%;
- формы раздражения — 0.8–2.3%;
- вакуолизированные — 0%.

Юные формы тромбоцитов характеризуются нерезкими контурами, выраженной базофилией периферической части, необильной азурофильной зернистостью, большей величиной по сравнению со зрелыми тромбоцитами.

Зрелые формы тромбоцитов округлые или овальные, с ровными контурами, величина соответствует мезоформам, имеют голубоватую розовую окраску периферии.

Старые тромбоциты представлены микроформами, имеют насыщенно-фиолетовую окраску.

Тромбоциты раздражения характеризуются большой величиной (мегалоформы), значительным полиморфизмом (колбасовидная, хвостатая форма).

Дегенеративные формы тромбоцитов не содержат зернистости (гялиновые, голубые пластины) или имеют темно-фиолетовую зернистость в виде пылинок, могут быть вакуоли.

Повышение количества юных тромбоцитов (сдвиг «влево») характерно для состояния регенерации костного мозга (например, при гемолитической анемии). Увеличение старых форм (сдвиг тромбоцитарной формулы вправо) наблюдается у больных раком. Формы раздражения встречаются при тромбоцитопениях, старые и дегенеративные тромбоциты — при циррозе печени, при отравлении бензолом, при тромбастениях.

Определение длительности кровотечения (по Дукке)

Принцип метода заключается в определении длительности кровотечения из микрососудов кожи (области мочки уха) после прокола ланцетом или специальным скарификатором с ограничителем глубины (3.5 мм).

Длительность кровотечения отражает эластичность кровеносных сосудов, их способность спазмироваться при травме, а также способность тромбоцитов к адгезии и агрегации.

Длительность кровотечения по Дукке в норме — 2–3 мин.

Длительность кровотечения удлиняется при тромбоцитопениях, тромбоцитопатиях, нарушениях (повреждениях) сосудистой стенки.

Определение агрегационной функции тромбоцитов

Процессы агрегации тромбоцитов наиболее часто изучают с помощью агрегометра. Этот прибор отражает агрегацию тромбоцитов графически в виде кривой. В качестве стимулятора агрегации тромбоцитов добавляют аденозиндифосфат, коллаген, адреналин, арахидоновую кислоту. Результаты исследования выражаются в %.

В норме агрегация тромбоцитов по Вайсу при добавлении аденозиндифосфата (АДФ) составляет при концентрации АДФ 10 мкм/мл — 77.7%; при концентрации АДФ 5 мкм/мл — 66.1%; при концентрации АДФ 2 мкм/мл — 47.7%; при концентрации АДФ 1 мкм/мл — 30.7%.

Агрегация тромбоцитов снижается при врожденных и приобретенных тромбоцитопатиях, тромбоцитопениях, при гипотиреозе, лечении нестероидными противовоспалительными средствами. Повышение

агрегации тромбоцитов характерно для ИБС, системных васкулитов, системных заболеваний соединительной ткани.

Определение агрегации тромбоцитов с использованием ристоцетина

Метод позволяет сделать заключение о содержании в крови фактора фон Виллебранда и основан на определении влияния фактора фон Виллебранда, содержащегося в плазме, на агрегацию тромбоцитов в присутствии ристоцетина.

Активность фактора фон Виллебранда в норме — 80–120% (З. С. Баркаган, А. П. Момот, 2000).

Содержание фактора фон Виллебранда снижается при болезни фон Виллебранда (см. соответствующую главу).

Определение ретракции кровяного сгустка

В основе метода лежит определение объема сыворотки через час после образования сгустка.

В норме ретракция кровяного сгустка колеблется в пределах 48–60%.

Недостаточная ретракция сгустка наблюдается при выраженных тромбоцитопениях, а также при некоторых тромбоцитопатиях. Ложное уменьшение ретракции имеет место при избытке эритроцитов — истинной полицитемии, ложное увеличение — при анемиях, при гипофибринемии.

Исследование плазменного (коагуляционного) гемостаза

Оценка первой фазы свертывания крови — фазы образования протромбиназы

К показателям, характеризующим фазу образования протромбиназы, относятся:

- время свертывания крови;
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- активность факторов XII, XI, IX, VIII, X, VII, V;
- аутокоагуляционный тест;
- время рекальцификации плазмы.

Время свертывания крови (по Ли-Уайту)

Метод заключается в определении скорости образования сгустка в венозной крови при температуре 37°C.

Время свертывания крови в норме по классическому методу Ли-Уайта 8–12 мин, по микрометоду — 5–10 мин.

Выраженное удлинение времени свертывания крови наблюдается при глубоком дефиците факторов свертывания крови, при тромбоцитопениях, тромбоцитопатиях, при лечении гепарином. Укорочение времени свертывания крови указывает на гиперкоагуляцию.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

Этот показатель отражает состояние внутреннего пути активации X фактора. Тест основан на определении времени свертывания рекальци-

фицированной плазмы в условиях контактной (каолин) и фосфолипидной (кефалин) активации.

В норме активированное частичное **тромбопластиновое** время составляет 30–42 с.

Удлинение АЧТВ указывает на **гипокоагуляцию** и наблюдается при дефиците всех плазменных факторов, кроме VII, и лечении гепарином и антикоагулянтами. При дефиците факторов свертывания, участвующих во внутреннем пути активации (XII, XI, IX, VIII) наблюдается удлинение АЧТВ, но при этом **протромбиновое** и **тромбиновое** время не удлиняются. При лечении гепарином удлиняется АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время.

В табл. 7 представлены показатели АЧТВ при дефиците факторов свертывания крови.

Определение активности фактора XII (Хагемана)

Активность фактора XII в **плазме** крови в норме — 65–150%.

Фактор XII является инициатором **внутрисосудистой** коагуляции, а также превращает **прекалликреин** в **калликреин** и активирует фибринолиз. Врожденный дефицит фактора XII характеризуется значительным удлинением времени свертывания крови и активированного частичного **тромбопластинового** времени.

Приобретенный дефицит фактора XII может наблюдаться вследствие **коагулопатии** потребления при синдроме диссеминированного **внутрисосудистого** свертывания крови.

Табл. 7. Показатели АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени при дефиците факторов свертывания крови

Дефицит факторов свертывания		АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)	Протромбиновое время	Тромбиновое время
XII	Факторы свертывания, участвующие во внутреннем пути активации	Удлинено	Нормальное	Нормальное
XI		Удлинено	Нормальное	Нормальное
IX		Удлинено	Нормальное	Нормальное
VIII		Удлинено	Нормальное	Нормальное
Прекалликреин и высокомолекулярный кининоген		Удлинено	Нормальное	Нормальное
Фактор Виллебранда		Удлинено	Нормальное	Нормальное
Фактор VII		Нормальное	Удлинено	Нормальное
Фактор V		Удлинено	Удлинено	Нормальное
Фактор X		Удлинено	Удлинено	Нормальное
Фактор II		Удлинено	Удлинено	Нормальное
Фактор I		Удлинено	Удлинено	Удлинено
Фактор XIII		Нормальное	Нормальное	Нормальное

Определение активности фактора XI (антигемофильного фактора C)

Активность фактора XI в плазме крови в норме 70–130%.

Активная форма фактора XIa образуется при участии факторов XIIa, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена и активирует фактор XI.

Врожденный дефицит фактора XI — это гемофилия C, или болезнь Розенталя. При дефиците фактора XI удлинено время свертывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время.

Приобретенный дефицит фактора XI может наблюдаться при ДВС-синдроме вследствие его потребления, а также при лечении антикоагулянтами.

Определение активности фактора K (Кристмас-фактора)

Активность фактора IX в плазме крови в норме 60–140%.

Фактор IXa вместе с фактором VIIIa, ионами Ca^{++} и тромбоцитарными фосфолипидами образует комплекс протромбиназу, под влиянием которого происходит превращение неактивного фактора X в активный фактор Xa.

Дефицит фактора IX проявляется удлинением АЧТВ при нормальных показателях протромбинового и тромбинового времени. Синтез фактора IX контролируется X-хромосомой.

Врожденный дефицит фактора IX наблюдается при гемофилии В (болезни Кристмаса), приобретенный дефицит — при заболеваниях печени (фактор IX синтезируется в печени), болезни Гоше, у больных с нефротическим синдромом, при выраженном дефиците витамина K (фактор IX является витамин K-зависимым фактором коагуляции)

Определение активности фактора VIII (антигемофильного глобулина A)

Активность фактора VIII в плазме крови в норме 60–250%.

Активный фактор VIIIa входит в состав комплекса протромбиназы, активирующей фактор X.

Врожденный дефицит фактора VIII (VIII:C) наблюдается при гемофилии A, приобретенный дефицит — при ДВС-синдроме вследствие коагулопатии потребления и иногда — при тяжелой болезни печени. Для гемофилии A характерны следующие показатели коагулограммы: время свертывания крови удлинено, длительность кровотечения, агрегация тромбоцитов и протромбиновое время — нормальные, активированное частичное тромбопластиновое время удлинено, содержание фибриногена и тромбиновое время — нормальные.

Определение активности фактора VII (проконвертина)

Активный фактор VIIa вместе с тканевым фактором и ионами Ca^{++} участвует в превращении неактивного фактора X в активный фактор Xa, который является составной частью протромбиназного комплекса.

Активность фактора VII в плазме крови в норме — 80–120%.

Дефицит фактора VII проявляется удлинением **протромбинового** времени при нормальном АЧТВ и **тромбиновом** времени. Дефицит фактора VII может быть врожденным (болезнь **Александера**) и приобретенным — при циррозах печени, тяжелом течении острого вирусного и алкогольного гепатитов, **ДВС-синдроме** (потребление фактора VII).

Определение активности фактора V

Активный фактор Va входит в состав комплекса **протромбиназы**, необходимой для превращения протромбина в тромбин.

Активность фактора V в плазме в норме — 70–150%.

При дефиците фактора V нарушается образование протромбиназы и активного фактора Va. Дефицит фактора V может быть врожденным (болезнь **Оурена**) и приобретенным (тяжелые заболевания печени, **коагулопатия** потребления при **ДВС-синдроме**). При дефиците фактора V отмечается увеличение протромбинового времени и АЧТВ. **Тромбиновое** время остается нормальным.

Определение активности фактора X

Фактор X активируется и превращается в активный фактор Xa в результате активации внутреннего пути (комплекса **IXa + VIIIa + Ca⁺⁺** + **тромбоцитарный фосфолипид**) и внешнего пути (комплекс **тканевый фактор + VIIa + ионы Ca⁺⁺**).

Активность фактора X в плазме крови в норме 80–120%.

При дефиците фактора Xa нарушается образование протромбиназы и последующее превращение протромбина в тромбин.

Наследственный дефект фактора X имеет место при болезни **Стьюарта-Прауэра**, приобретенный — при **амилоидозе** (вследствие поглощения фактора X амилоидом), **нефротическом синдроме**, **ДВС-синдроме** (потребление фактора X).

При дефиците фактора X наблюдается увеличение активированного частичного **тромбопластинного** и протромбинового времени, **тромбиновое** время остается нормальным.

Аутокоагуляционный тест

Принцип метода заключается в том, что производится исследование времени **рекальцификации** плазмы в 10 пробирках при добавлении к плазме **аутогемолизата**, обладающего **аутофосфолипидной** активностью. На основании времени **рекальцификации** в каждой пробирке строят кривую, которая отражает нарастание **тромбопластин-тромбиновой** активности и ее инактивацию естественными антикоагулянтами. Восходящая часть кривой отражает динамику нарастания и максимальную активность **тромбопластина** и тромбина. Нисходящая часть кривой отражает активность **антитромбинов** (антитромбина III и продуктов фибринолиза). Таким образом, **аутокоагуляционный тест** отражает состояние **прокоагулянтного** и **антикоагулянтного** процессов. Вычисляют следующие параметры **антикоагуляционного** теста.

- А-свертывающая активность на 2-й минуте инкубации гемолизат-кальциевой смеси (норма $15.4 \pm 2.9\%$);
- МА — максимальная свертывающая активность (норма $100 \pm 1.1\%$);
- T_1 — время достижения половины МА (норма 3.7 ± 0.2 мин);
- T_2 — время достижения МА (норма 10 мин);
- ИИТ — индекс инактивации тромбина и тромбопластина, который рассчитывается по соотношению МА/свертывающая активность на 60 минуте инкубации (норма 2.1 ± 0.1).

При дефиците факторов внутреннего механизма образования протромбиназы (XII, XI, IX, VIII), а также V, X и II факторов, как и при избытке гепарина, уменьшаются параметры А и особенно МА, удлинняется время T_1 и T_2 (З. С. Баркаган, А. П. Момот, 1999).

При повышенном содержании **антитромбинов** и выраженной активации фибринолиза нисходящая часть кривой более крутая, увеличивается ИИТ. З. С. Баркаган и А. П. Момот (1999) считают аутокоагуляционный тест в известной мере аналогом активированного частичного тромбопластинового времени.

Время рекальцификации плазмы

Принцип метода заключается в определении времени свертывания цитратной плазмы при добавлении к ней хлорида кальция. Метод позволяет оценить активность внутреннего и общего пути свертывания.

Время рекальцификации плазмы в норме 80–140 с.

Увеличение времени рекальцификации более 140 с указывает на гипокоагуляцию, укорочение времени рекальцификации менее 80 с свидетельствует о гиперкоагуляции.

Толерантность плазмы к гепарину

Принцип метода заключается в определении времени рекальцификации плазмы при добавлении небольших доз гепарина.

Толерантность плазмы к гепарину в норме 7–15 мин (по Поллеру).

При гипокоагуляции толерантность плазмы к гепарину больше 15 мин, при гиперкоагуляции — меньше 7 мин.

В настоящее время время рекальцификации плазмы и толерантность плазмы к гепарину считаются малоинформативными тестами и применяются редко.

Оценка второй фазы плазменного гемостаза — фазы образования тромбина

Для суждения о второй фазе свертывания крови — фазе образования тромбина из протромбина под влиянием **протромбиназного комплекса** (фХа + фVa + ионы Ca^{++} + **тромбоцитарный фосфолипид**) — применяется определение **протромбинового** времени.

Протромбиновое (тромбопластиновое) время

В основе метода лежит определение времени свертывания **рекальцифицированной** плазмы (или крови) при добавлении к ней тканевого

тромбопластина определенной активности и чувствительности к дефициту факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II).

Протромбиновое время отражает первую фазу свертывания крови (протромбинообразование) и вторую фазу (тромбинообразование).

Протромбиновое время в норме составляет 11–15 с.

При определении протромбинового времени используются различные виды тромбопластина. Он может быть приготовлен из мозга человека, кролика, быка, из плаценты человека или получен рекомбинантным способом. Поэтому полученные результаты исследования протромбинового времени всегда должны сопоставляться с контрольными значениями, полученными при исследовании контрольной нормальной плазмы.

В отечественной гематологической литературе длительное время применялся расчет протромбинового индекса по формуле:

$$\text{Протромбиновый индекс, \%} = \frac{\text{Протромбиновое время контрольной плазмы}}{\text{Протромбиновое время больного} \times 100}$$

В норме протромбиновый индекс = 80–100% (по некоторым данным 80–120%).

Величина протромбинового времени зависит от чувствительности используемого в методе тромбопластина. Различные тромбопластины отличаются по ISI (International Sensitivity Index — Международный индекс чувствительности). Данные об ISI прилагаются к описанию любого набора для определения протромбинового времени.

В 1983 г. ВОЗ совместно с Международным обществом тромбозов и гемостаза постановили считать тромбопластин из мозга человека референтным и ISI этого тромбопластина приняли за 1.0 (Международный референтный препарат ВОЗ). Все другие коммерческие тромбопластины калибруются по нему, и для каждого определяется своя чувствительность, т.е. свой индекс ISI.

Затем необходимо сравнить результаты исследования протромбинового времени с протромбиновым временем контроля и рассчитать международное нормализованное отношение (МНО), или International Normalized Ratio (INR) по формуле:

$$\text{МНО (INR)} = \text{протромбиновый коэффициент}^{\text{ISI}},$$

т.е. протромбиновый коэффициент возводят в степень ISI.

$$\text{Протромбиновый коэффициент} = \frac{\text{Протромбиновое время больного (с)}}{\text{Протромбиновое время контроля (с)}}$$

Нормальное международное нормализованное отношение (МНО) или INR близко к 1.0 и меньше 1.4.

В США предпочтение отдается использованию плацентарного человеческого тромбопластина с $ISI=1.0$.

При гипокоагуляции протромбиновое время и МНО увеличены, при гиперкоагуляции — уменьшены.

Увеличение протромбинового времени (гипокоагуляция) могут быть обусловлены:

- приобретенным дефицитом факторов VII, V, II, X, что может наблюдаться при тяжелых диффузных заболеваниях печени, недостатке витамина К (синтез факторов VII, IX, X зависит от присутствия витамина К), ДВС-синдроме (коагулопатия потребления);
- афибриногенемией, гипофибриногенемией;
- врожденным дефицитом факторов VII, V, X;
- повышением уровня антитромбина в крови;
- приемом некоторых лекарственных препаратов — антикоагулянтов, анаболических стероидов, аспирина, метотрексата, никотиновой кислоты, хинидина, тиазидовых диуретиков, слабительных средств, хинидина.

Оценка третьей фазы свертывания крови

Для оценки третьей фазы свертывания крови — образования фибрина из фибриногена — применяются следующие показатели:

- концентрация фибриногена в плазме;
- тромбиновое время;
- активность XIII фактора в плазме.

Определение концентрации фибриногена в плазме

Содержание фибриногена в плазме крови в норме 1.8–4.0 г/л.

В крови фибриноген находится в растворенном состоянии, под влиянием тромбина и фактора XIIIa он превращается в фибрин. Наиболее часто содержание в плазме фибриногена определяется по методу Рутберга. Принцип метода заключается в том, что образовавшийся после свертывания плазмы фибрин быстро высушивается и по весу сгустка определяют содержание фибриногена в плазме.

Повышение фибриногена в плазме отмечается при гиперкоагуляции, воспалительных процессах, злокачественных новообразованиях, системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани, в I стадии ДВС-синдрома. Снижение уровня фибриногена в плазме может быть врожденным и приобретенным (коагулопатия потребления при ДВС-синдроме, при первичном фибринолизе).

Определение тромбинового времени

Тромбиновое время — это время, необходимое для образования сгустка фибрина в плазме при добавлении к ней тромбина, стандартизованного по активности на контрольной плазме. Тромбиновое время характеризует конечный этап свертывания крови — превращение фибриногена в фибрин.

Нормальное тромбиновое время — 12–16с.

Удлинение **тромбинового** времени свидетельствует о гиперкоагуляции и недостатке фибриногена в плазме и может наблюдаться при наследственных и приобретенных афибриногемиях и **гипофибриногемиях** (при поражениях печени, интенсивном фибринолизе, при **парапротеинемиях**), а также при повышенном содержании в плазме крови **продуктов** деградации фибрина и фибриногена, обладающих **антитромбиновой** активностью.

Определение активности фактора XIII

Фактор XIII (**фибринстабилизирующий** фактор) превращается в активную форму **XIIIa** под влиянием тромбина. Фактор **XIIIa** обеспечивает образование тесно связанных и перекрестно сшитых форм фибрина, т.е. стабильного фибринового сгустка.

Активность фактора XIII в плазме крови в норме 70-130%.

Дефицит фактора XIII может быть врожденным или приобретенным (при С-авитаминозе, лейкозах, лучевой болезни, тяжелых заболеваниях печени, ДВС-синдроме с **коагулопатией** потребления). При повышении активности фактора XIII возрастает риск тромбозов.

Определение первичных физиологических антикоагулянтов

Определение активности антитромбина III (АТ-III)

Принцип метода определения активности **антитромбина-III**. Плазма, бедная тромбоцитами, подвергается тепловой дефибринации и смешивается со стандартным количеством тромбина. Через 3 мин инкубации смеси в ней определяют остаточную **тромбиновую** активность. По уровню снижения активности тромбина в % от нормы оценивают активность АТ-III (З. С. Баркаган, А. П. Момот, 1999).

Активность антитромбина-III в норме составляет 85—115%.

Активность антитромбина-III значительно снижена при ДВС-синдроме, поздних **гестозах**, лечении **L-аспарагиназой**, приеме гормональных контрацептивов, при тяжелых поражениях печени. Снижение активности АТ-III наблюдается при наследственном (врожденном) дефиците АТ-III — первичной гематогенной **тромбофилии Egeberg (1966)**, тромбозах, эмболиях, а также при интенсивном лечении гепарином. Повышение уровня АТ-III может наблюдаться при тяжелом остром панкреатите, раке поджелудочной железы, вирусном гепатите, при приеме антикоагулянтов непрямого действия и дефиците витамина К. Высокий уровень АТ-III расценивается как риск развития геморрагического синдрома.

Определение активности протеина С

Протеин С циркулирует в крови в неактивном состоянии. Под влиянием комплекса **тромбин-тромбомодулин** протеин С активируется и вызывает **протеолиз** факторов Va и VIII в присутствии своего кофактора протеина S.

Существуют различные методики определения активности протеина С: **скрининговый метод** с использованием диагностикума «ProC Global» фирмы Dade Behring Inc; **коагулометрический метод** Martinolli (1986) с использованием в качестве активатора протеина С яда змеи щитомордника и др.

Активность протеина С в плазме в норме 70–140%.

Дефицит протеина С может быть **наследственным** и **приобретенным** (при заболеваниях печени, дефиците витамина К, при лечении **непрямыми антикоагулянтами**, ДВС-синдроме, приеме гормональных контрацептивов). Дефицит протеина С сопровождается развитием **тромбоэмболических состояний**.

Определение активности протеина S

Наиболее часто определение активности протеина S производится с помощью набора реагентов «Protein S Clotting Test» (Boehringer Mannheim, Diagnostica Stago).

Содержание протеина S в плазме в норме 60–140%.

При дефиците протеина S развивается **тромбофилия**. Дефицит протеина S наблюдается при нефротическом синдроме, лечении **непрямыми антикоагулянтами**, дефиците витамина К, тяжелых поражениях печени, ДВС-синдроме. Возможно снижение уровня протеина S при острых воспалительных заболеваниях в связи с тем, что основная часть протеина S связана с C4 компонентом комплемента, активность которого при воспалении повышается. При этом происходит увеличение связывания с ним протеина S.

Исследование фибринолитической (плазминовой) системы

Основными показателями, характеризующими плазминовую (фибринолитическую) систему, являются:

- содержание плазминогена в плазме;
- спонтанный и стимулированный **эуглобулиновый лизис**;
- определение ингибиторов активатора плазминогена;
- определение активности α_2 -антиплазмина;
- определение продуктов деградации фибриногена и фибрина;
- определение содержания **D-D-димеров** в плазме крови.

Определение содержания плазминогена в плазме

Плазминоген — неактивный предшественник фермента **плазмина** (фибринолизина).

Определение плазминогена производится методом с применением **хромогенного субстрата**. Принцип метода заключается в том, что при добавлении **стрептокиназы** к разведенному образцу исследуемой плазмы образуется **плазминоген-стрептокиназный комплекс**, который способен расщеплять **хромогенный субстрат**. В **зависимости** от скорости гидролиза **нитроанилиновой** связи хромогенного субстрата определяют концентрацию плазминогена по изменению оптической плотности на

спектрофотометре при длине волны 405 нм после добавления уксусной кислоты (З. С. Баркаган, А. П. Момот, 1999). Результаты анализа выражают в процентах к норме. В ходе анализа используется стандарт — плазма с известным содержанием **плазминогена (лиофильно высушенная)**.

Содержание плазминогена в плазме в норме составляет 75–140%.

Высокий уровень плазминогена в крови говорит об активации **фибринолитической** системы и наблюдается при патологии печени (в печени уменьшается синтез **антиплазминов**), при поражении органов, богатых активаторами плазминогена и при операциях на них (рак предстательной железы, рак легкого), при усиленной продукции активаторов плазминогена под влиянием бактериальной инфекции. Выраженная активация фибринолиза и повышение уровня плазминогена наблюдается при **ДВС-синдроме**. Повышение содержания плазминогена в плазме наблюдается также при **инфекционно-воспалительных** процессах, травмах, опухолях, в последнем триместре беременности. Высокий уровень плазминогена в крови и активация **фибринолитической** системы сопровождаются геморрагическим синдромом.

Спонтанный и стимулированный эуглобулиновый лизис

Спонтанный эуглобулиновый лизис

Принцип метода заключается в следующем. При осаждении эуглобулиновой фракции плазмы ингибиторы фибринолиза удаляются вместе с **надосадовой** жидкостью. Затем определяют время спонтанного лизиса сгустка, полученного из **эуглобулиновой** фракции плазмы при добавлении к ней раствора хлорида кальция.

Время спонтанного лизиса эуглобулинового сгустка в норме составляет 180–240 мин.

Укорочение времени эуглобулинового лизиса свидетельствует об активации, а удлинение — об ослаблении фибринолиза.

Возможны ошибочные результаты — при нарушении содержания в крови фибриногена. При **гипофибриногемии** время лизиса эуглобулинового сгустка укорачивается, что оценивается ошибочно как активация фибринолиза. При **гиперфибриногемии** складывается противоположная ситуация, время лизиса эуглобулинового сгустка удлинится.

Стимулированный эуглобулиновый лизис

С помощью метода определяется способность плазминогена активироваться под влиянием **эндотелиального** активатора. Вначале определяется время спонтанного эуглобулинового лизиса в венозной крови. Затем создают венозный стаз путем наложения манжеты **сфигмоманометра** на плечо и поддержания в ней давления 80 мм. рт. ст. в течение 15–20 мин, после чего до снятия манжеты берут кровь из локтевой вены той же руки и определяют эуглобулиновый лизис.

В норме время лизиса эуглобулинового сгустка после венозного стаза укорачивается в 1.5–2 раза.

При недостаточном выходе тканевого активатора плазминогена время эуглобулинового лизиса остается удлиненным.

Определение активности α_2 -антиплазмина

α_2 -Антиплазмин — основной быстродействующий ингибитор плазмина. Он образует необратимый неактивный комплекс с плазмином и мешает гагазмину лизировать фибрин. Метод определения α_2 -антиплазмина основан на определении способности α_2 -антиплазмина исследуемой плазмы ингибировать добавляемый в плазму очищенный плазмин. Количество остаточного плазмина определяется по интенсивности гидролиза хромогенного субстрата.

Содержание α_2 -антиплазмина в исследуемой плазме выражают в % по отношению к стандартной контрольной плазме с известным содержанием α_2 -антиплазмина.

В норме содержание α_2 -антиплазмина в плазме крови составляет 80–120%.

Уровень α_2 -антиплазмина в крови характеризует активность системы ингибиторов фибринолиза.

Снижение уровня α_2 -антиплазмина в крови наблюдается при активации фибринолиза, что может быть при ДВС-синдроме, при операциях (особенно обширных) на органах, содержащих большое количество активаторов плазминогена (например, при простатэктомии). Кроме того, низкий уровень α_2 -антиплазмина может быть связан с поражением печени (хронический гепатит, цирроз печени) и, следовательно, со снижением синтеза α_2 -антиплазмина. Низкий уровень в плазме α_2 -антиплазмина может проявиться геморрагическим синдромом.

Повышение активности α_2 -антиплазмина в плазме может наблюдаться при сахарном диабете, при злокачественных новообразованиях и тромбозах различной локализации.

Определение ингибиторов активатора плазминогена

Ингибиторы активатора плазминогена 1-го и 2-го типов (ИАП-1 и ИАП-2) нейтрализуют активность тканевого активатора плазминогена и урокиназы, в результате чего снижается образование плазмина.

Принцип определения ИАП-1 заключается в оценке его способности инактивировать урокиназу в исследуемой плазме крови. Активность остаточной урокиназы определяется по ее способности превращать плазминоген в плазмин. В свою очередь, содержание плазмина определяется по его способности расщеплять хромогенный субстрат при длине волны 405 нм.

Активность ингибитора активатора плазминогена в плазме в норме от 0.3 до 3.5 ЕД/мл.

Повышение активности ИАП-1 наблюдается при тромбоэмболиях, септицемии, ДВС-синдроме, онкологических заболеваниях, во время беременности. Высокий уровень активности ингибитора акта-

ватора плазминогена сопряжен с риском развития тромбозов и эмболии.

Определение продуктов деградации фибриногена и фибрина

При активации фибринолитической системы образуются продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ). Они обладают антитромбопластиновым, антитромбиновым и антиполимеразным действием, высокая концентрация в крови ПДФ может вызвать геморрагические явления. Различают ранние крупномолекулярные ПДФ — X и Y-фрагменты и поздние, или конечные, D- и E-фрагменты. Существуют различные методы определения в плазме ПДФ. Широко применяются иммунологические методы, которые позволяют определить X-, Y-, D- и E-фрагменты фибрина и фибриногена.

В основе иммунологического метода лежит определение продуктов деградации фибриногена и фибрина с помощью специфических антисывороток, содержащих антитела к ПДФ. Существуют также метод определения ПДФ с использованием иммуноферментной тест-системы и тест склеивания стафилококков (клампинг-тест) под влиянием ПДФ.

• Нормальные показатели содержания продуктов деградации фибриногена и фибрина в плазме:

- содержание поздних ПДФ (D, E) при определении иммунологическим методом с использованием наборов «Thrombo-Wellcotest» (Англия) — < 2 мкг/мл;
- содержание ПДФ (суммарно) при использовании иммуноферментного метода — $15-25$ мкг/мл;
- содержание ПДФ при определении с помощью теста склеивания стафилококков (клампинг-тест) — < 2 мкг/мл.

Повышенный уровень ПДФ в плазме является ранним диагностическим признаком ДВС-синдрома, а также может быть маркером тромбозов различных сосудов.

Определение содержания D-D-димеров в плазме крови

D-D-димеры образуются при расщеплении фибрина. Определение содержания в плазме крови основано на способности частиц латекса, покрытых моноклональными антителами к D-D-димеру, вызывать агглютинацию при смешивании с плазмой крови, содержащей D-D-димер.

Содержание D-D-димеров в плазме крови в норме меньше 0.5 мкг/мл.

Высокий уровень D-D-димеров в плазме крови свидетельствует об активации фибринолиза и наблюдается при ДВС-синдроме и тромбозах различной локализации (тромбоэмболии легочной артерии, глубоких вен голени, инфаркте миокарда вследствие коронарного тромбоза и др.), а также при активном воспалительном процессе, злокачественных опухолях. Если содержание D-D-димеров в плазме крови меньше 0.5 мкг/мл, тромбоэмболия легочной артерии или тромбозы другой локализации маловероятны.

Определение маркеров внутрисосудистого свертывания

Фенантролиновый тест

Принцип метода заключается в том, что после добавления в исследуемую бедную тромбоцитами плазму **фенантролина** в ней появляются хлопья (зерна) фибрина. На основании определения времени появления хлопьев делают заключение о концентрации РФМК (для этого применяют специальную калибровочную таблицу).

Содержание в плазме крови РФМК в норме 27.2–40.3 мкг/мл.

Определение растворимых фибринмономерных комплексов

Растворимые **фибринмономерные** комплексы (РФМК) — это комплексы, образованные фибрин-мономерами и **олигомерами** и продуктами деградации фибрина. Повышенный уровень в плазме крови РФМК свидетельствует о повышенном уровне тромбина в крови и **внутрисосудистом** свертывании крови.

Этаноловый тест. Принцип метода заключается в том, что через 10 мин после добавления к исследуемой плазме 50% этанола появляется желеобразная масса (**паракоагулят**), что указывает на наличие в **плазме** активного тромбина и РФМК.

Определение фибринопептида А

Фибринопептид А отщепляется от молекулы фибриногена тромбином. Повышенный уровень фибринопептида А в плазме крови указывает на высокий уровень тромбина и **диссеминированное внутрисосудистое** свертывание крови. Современные методы определения фибринопептида А основаны на принципе **иммуноферментного** анализа.

Содержание в плазме крови фибринопептида А в норме < 3 нг/мл.

При **ДВС-синдроме** и **тромбинемии** уровень фибринопептида А > 3 нг/мл.

Кроме того, маркерами **ДВС-синдрома** являются **D-D-димеры**, продукты деградации фибриногена и фибрина.

ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ

Диагностировать наличие геморрагического синдрома несложно. Значительно труднее поставить диагноз заболевания, которое привело к развитию геморрагического синдрома. Вначале необходимо решить, к какой классификационной группе принадлежит геморрагический диатез, а затем уже производить дифференциальную диагностику внутри группы и окончательную нозологическую диагностику.

Можно выделить следующие этапы диагностики геморрагических диатезов.

АНАЛИЗ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Анализируя данные анамнеза, можно выяснить срок наступления геморрагического синдрома и сразу сделать заключение о том, врожденный или приобретенный геморрагический диатез имеется у больного. Появление геморрагических симптомов в раннем детском возрасте, своеобразная циклическая повторяемость кровотечений на протяжении всей жизни больного, аналогичные заболевания среди ближайших родственников позволяют предположить врожденный геморрагический диатез. Необходимо тщательно изучить родословную пациента и выяснить характер наследования.

В группе наследственных коагулопатий наиболее часто встречаются гемофилия (сцеплена с мужским полом), болезнь фон Виллебранда, значительно реже — дефицит фактора XII, прекалликреина, кининогена, протромбина, дефицит факторов VII, X, V, XIII, наследственные а(гипо)фибриногенемии, дисфибриногенемии, наследственный дефицит α_1 -антитрипсина. В группе наследственных нарушений гемостаза сосудистого генеза следует назвать болезнь Рандю-Ослера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия), реже наблюдается синдром Казабаха-Меррита (солитарная гемангиома с тромбоцитопенией и нарушением коагуляции), синдром Элерса-Данло. Могут встречаться также врожденные тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Следует подчеркнуть, что наиболее часто среди наследственных заболеваний проявляющихся геморрагическим синдромом, встречаются тромбоцитопатии, гемофилия А и В, болезнь фон Виллебранда и болезнь Рандю-Ослера.

При анализе данных анамнеза легко можно установить, является ли геморрагический диатез приобретенным, а также, не сопутствует ли он заболеваниям системы крови, печени, почек, инфекционно-токсическим воздействиям, приему определенных лекарственных препаратов, обладающих гипокоагуляционным и антиагрегантным эффектом. Не следует также забывать о том, что кровотечения могут быть обусловлены каким-либо местным патологическим процессом.

Явное доминирование местного геморрагического синдрома мало характерно для геморрагического диатеза. Частые носовые кровотечения могут быть связаны с местным дефектом (ринит, патология сосудов сплетения Киссельбаха или артериальная гипертензия); локальные десневые кровотечения нередко обусловлены выраженным пародонтозом; менорагии — полипами, эрозиями, опухолями гениталий. Геморрагия может свидетельствовать о местном повреждении мочевыводящих путей (камни, опухоли, полипы, туберкулез); желудочно-кишечные кровотечения могут быть проявлением язв, эрозий, опухолей желудочно-кишечного тракта. При легочном кровотечении следует исключить тромбоэмболию легочной артерии, бронхогенный рак, туберкулез.

Указания в анамнезе на длительные и обильные кровотечения из порезов, при удалении зубов, при тонзиллэктомии, во время или после других операций позволяют предположить наличие геморрагического диатеза.

Важно выяснить выраженность геморрагического синдрома, обстоятельства, способствующие появлению кровотечений.

Анамнестические данные позволяют выявить особенности травматических кровотечений у больных с нарушениями коагуляции. Обычно такими особенностями являются значительная продолжительность и выраженность кровотечений по сравнению с лицами, не страдающими геморрагическими диатезами. У больных с коагулопатиями наблюдается также значительное и продолжительное кровотечение после экстракции зуба, малых оперативных вмешательств. У некоторых больных кровотечение может возобновиться спустя определенное время после его остановки. Временный гемостатический эффект в этом случае объясняется формированием тромбоцитарного сгустка и вазоспазмом, однако гемостатическая пробка нестабильна и через 1–2 ч или позже кровотечение возобновляется.

У больных, страдающих тромбоцитопениями, послеоперационные или посттравматические кровотечения наблюдаются обычно в момент операции или травмы и редко бывают такими массивными как у больных с коагулопатиями.

Важно также обращать внимание на особенности заживления ран. Длительное заживление ран, нарушение формирования рубца может свидетельствовать о врожденном дефиците фибриногена и фактора XIII в плазме крови.

АНАЛИЗ ДАННЫХ ОСМОТРА И ФИЗИКАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

Осматривая больного, необходимо обратить внимание на величину, форму, локализацию кожных геморрагических сыпей, установить, есть ли кровоизлияния в мышцы, слизистые оболочки, суставы. Это

позволит установить тип кровоточивости, что поможет в дальнейшей дифференциальной диагностике геморрагического синдрома.

3. С. Баркаган (1988) различает 5 типов *кровоточивости*.

1. *Гематомный тип* — характеризуется очень болезненными обширными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы. При этом часто происходит **сдавление** близлежащих органов, нервных стволов, кровеносных сосудов. Гематомный тип геморрагии очень часто сопровождается кровоизлияниями в суставы (гемартрозы). Этот тип кровоточивости характерен для гемофилии А и В и редко бывает при патологии сосудов или **тромбоцитопении, тромбоцитопатии**.
2. *Петехиально-пятнистый тип (синячковый)* — характерен для тромбоцитопении и тромбоцитопатии и проявляется, прежде всего, кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки. Величина этих кровоизлияний колеблется от точечных петехий или петехий величиной с булавочную головку до обширных **экхимозов**. Они располагаются чаще всего на животе, боковых поверхностях туловища, голенях, могут также локализоваться на лице, конъюнктиве. Характерно «цветение синяков» — постепенное изменение окраски кожи в области кровоизлияний — от багово-красного (багово-фиолетового) до зеленоватого и затем желтоватого.
3. *Васкулитно-пурпурный тип* — характеризуется появлением кожной геморрагической сыпи, величина высыпаний колеблется от величины булавочной головки до более выраженных очагов. Мелкие геморрагии легко возникают в местах **сдавления** кожи поясом, носками. У больных, страдающих дефицитом витамина С, петехий возникают в области волосяных фолликулов и наиболее выражены в области бедер и ягодиц («места сидения»). Васкулитно-пурпурный тип наблюдается при **васкулитах** и очень напоминает петехиально-пятнистый тип, наблюдаемый при тромбоцитопении или тромбоцитопатии, однако нередко элементы сыпи имеют эритематозный ободок («воспалительная основа» сыпи).
4. *Смешанный синячково-гематомный тип* — представляет собой сочетание петехиально-пятнистого и гематомного типов геморрагии. При этом типе наряду с петехиями и пятнистыми кожными кровоизлияниями отмечаются и обширные кровоизлияния в мягкие ткани. В отличие от гематомного типа, кровоизлияния в суставы при синячково-гематомном типе нехарактерны.
5. *Ангиоматозный тип кровоточивости* наблюдается при телеангиэктазиях, гематомах. Распознать этот тип несложно, так как обычно имеет место выраженное кровотечение из хорошо заметного расширенного сосуда определенной локализации.

Дифференциально-диагностические различия между гипокоагуляционным и тромбоцитарно-сосудистым типом кровоточивости представлены в табл. 8.

В дифференциальной диагностике геморрагического диатеза большое значение имеет физикальное исследование органов и систем, по-

Табл. 8. Дифференциально-диагностические различия между гипокоагуляционным и тромбоцитарно-сосудистым типами кровоточивости

Признаки	Тип кровоточивости	
	Гипокоагуляционный	Обусловленный тромбоцитопенией или поражением сосудов
Петехиальная сыпь	Встречается редко	Характерна
Глубокие расслаивающие гематомы	Очень характерны	Наблюдаются редко
Поверхностные экхимозы, крупнопятнистая геморрагическая сыпь	Очень характерны, обычно обширные, солитарные	Могут наблюдаться, но обычно небольшие и множественные
Гемартрозы	Очень характерны	Наблюдаются редко
Отсроченные (поздние) кровотечения	Характерны	Бывают редко
Кровотечения после поверхностных повреждений	Минимальные, наблюдаются редко	Персистирующие, часто профузные
Макрогематурия	Характерна	Нехарактерна (чаще микрогематурия)
Кровотечения после экстракции зуба	Начинаются через несколько часов после экстракции и не останавливаются после наложения давящей повязки	Начинаются сразу после операции и обычно останавливаются после наложения давящей повязки
Послеоперационные кровотечения	Поздно возникающие кровотечения с образованием обширной гематомы	Кровотечения преимущественно во время операции
Пол больных	80 - 90% врожденных форм нарушений свертываемости крови наблюдаются у мужчин	Чаще наблюдаются у женщин
Позитивный семейный анамнез	Характерен	Отмечаются редко, за исключением болезни Виллебранда
Множественные мелкоочаговые ретинальные кровоизлияния	Нехарактерны	Характерны

звояющее быстрее и легче поставить диагноз. Необходимо произвести пальпацию периферических лимфоузлов, исследование костно-суставной системы (наличие признаков артроза крупных суставов, прежде всего коленных у лиц мужского пола позволяет предположить гемофилию), определение размеров печени и селезенки.

Наличие спленомегалии и лимфаденопатии у больного с геморрагическим диатезом может требовать проведения дифференциальной

диагностики с гемобластозами. Региональная лимфаденопатия может быть обусловлена метастазами злокачественной опухоли.

Выраженная гепатомегалия (нередко в сочетании со спленомегалией) и геморрагический синдром вследствие тромбоцитопении могут свидетельствовать о хроническом гепатите, циррозе печени, а при наличии суставного синдрома — возможно, о синдроме Фелти.

При объективном исследовании больных с геморрагическим синдромом можно выявить некоторые симптомокомплексы, позволяющие сделать заключение о наиболее вероятном диагнозе (табл. 9).

Табл. 9. Наиболее вероятные диагнозы при сочетании геморрагического диатеза с другими симптомами

Сочетание геморрагического диатеза с другими клиническими симптомами	Наиболее вероятный диагноз
«Бабочка» на лице, геморрагическая сыпь пятнисто-петехиального характера, лимфаденопатия, суставной синдром	Системная красная волчанка
Петехиально-пятнистая геморрагическая сыпь, лихорадка с ознобами, оссалгии, полиартралгии, кровотечения различных локализаций	Острый промиелоцитарный лейкоз
Геморрагии пятнисто-петехиального характера, длительная лихорадка с ознобами, спленомегалия, выявление «входных ворот инфекции»	Сепсис
Кожная геморрагическая сыпь, инфекция в продромальном периоде, острая почечная недостаточность, желтушность кожи (за счет гемолиза)	Гемолитикоуремический синдром Гассера
Кожная пурпура (полиморфная, симметричная), полиартрит, лихорадка, микрогематурия	Геморрагический васкулит Шейнлейн-Геноха
Пятнисто-петехиальная сыпь на коже и видимых слизистых оболочках и бледно-желтушная окраска кожи, гемолитическая анемия, кровотечения различной локализации	Синдром Фишера-Эванса (аутоиммунная тромбоцитопения в сочетании с приобретенной иммунной гемолитической анемией)
Пятнисто-петехиальная геморрагическая сыпь на коже и видимых слизистых оболочках, феномен Рейно, преходящие приступы ишемии мозга, рецидивирующий тромбоз различных вен или артерий	Эссенциальный тромбоцитоз (тромбоцитемия)
Обширные экхимозы, расслаивающие гематомы мягких тканей, гемартрозы, кровотечения с детства у мальчиков	Гемофилия

АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Методы лабораторных исследований системы гемостаза описаны выше.

Тесты, используемые при первичном обследовании больного с **геморрагическим** диатезом, можно подразделить на две группы:

а) тесты для характеристики **плазменно-коагуляционного** звена гемостаза:

- время свертываемости венозной крови;
- время **рекальцификации** плазмы;
- активированное частичное **тромбопластиновое** время;
- **протромбиновое** время;
- **тромбиновое** время;
- концентрация фибриногена;
- тест растворимости фибринового сгустка в мочеvine (активность фактора XIII).

б) тесты для характеристики **сосудисто-тромбоцитарного** звена гемостаза:

- **резистентность** сосудистой стенки;
- число тромбоцитов в крови;
- длительность кровотечения.

Разумеется, практический врач часто не имеет возможности использовать максимальный перечень лабораторных тестов, в большинстве случаев в этом нет необходимости. Существуют базисные методы, позволяющие оценить состояние всего **коагуляционного** каскада и его основных звеньев, к ним можно отнести следующие исследования:

- количество тромбоцитов в периферической крови;
- время кровотечения;
- активированное частичное тромбопластиновое время;
- протромбиновое время;
- тромбиновое время;
- определение содержания в крови фибриногена;
- определение содержания в крови фактора VIII;
- определение фактора XIII;
- определение продуктов деградации фибрина в крови.

В табл. 10 представлены наиболее частые причины геморрагических диатезов, приводящие к изменениям этих показателей.

Перечень лабораторных исследований у больных геморрагическим диатезом во многом определяется клинической картиной заболевания. Однако принято считать, что самая необходимая информация о системе гемостаза может быть получена на основании трех тестов — протромбинового времени, активированного частичного **тромбопластинового** времени, количества тромбоцитов в периферической крови (табл. 11), которые доступны, просты и недороги и могут использоваться как первичные **скрининговые** методы. Определение количества тромбоцитов является надежным и воспроизводимым тестом первичного гемостаза. Определение активированного частичного тромбопластинового времени характеризует все факторы свертывания, вовлеченные во внутренний и внешний пути, и считается одним из простых **скрининговых** тестов для диагностики нарушений свертывания крови.

Табл. 10. Интерпретация наиболее распространенных тестов исследования гемостаза (Rodgers, Buthell, 1999)

Тест	Наиболее частые причины патологических изменений теста
Количество тромбоцитов в периферической крови	Тромбоцитопения, тромбоцитоз
Время кровотечения	Тромбоцитопения, болезнь Виллебранда, дисфункция тромбоцитов, сосудистые повреждения (редко), тяжелые нарушения свертывания (редко)
Активированное частичное тромбопластиновое время	Дефицит прекалликреина, высокомолекулярных кининов, факторов свертывания XII, XI, IX, VIII, X, V, протромбина или фибриногена, гепарина
Протромбиновое время	Дефицит факторов VII, X, V, протромбина или фибриногена, дисфибриногенемия
Тромбиновое время	Афибриногенемия, дисфибриногенемия, гипофибриногенемия, ингибиторы тромбина (гепарин) или полимеризации фибрина
Исследования содержания в плазме фактора VIII	Гемофилия А и болезнь Виллебранда; приобретенные антитела к фактору VIII
Исследование продуктов деградации фибрина	ДВС-синдром, фибринолизис, тромболитики, заболевания печени, дисфибриногенемия

При исследовании в дополнение к вышеизложенным тестам определения плазменного протромбинового времени, характеризующего как внешний, так и общий пути свертывания, можно диагностировать нарушения свертывания, локализованные в каком-либо одном или во всех трех путях свертывания.

Результаты ЭТИХ трех тестов позволяют поставить предположительный диагноз нарушений гемостаза, который далее уточняется с помощью дополнительных клинических и лабораторных методов исследования.

Время длительности кровотечения является менее важным тестом в силу своей неспецифичности. Вместе с тем у больных с нормальными результатами скрининговых тестов и наличием в анамнезе кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки, удлиненное время кровотечения позволяет предположить дисфункцию тромбоцитов, в частности, нарушение агрегации.

Подтверждающие лабораторные тесты

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения сопровождается удлинением времени кровотечения и нарушением ретракции кровяного сгустка. Однако надежным подтверждающим тестом является, конечно, подсчет количества тромбоцитов в периферической крови.

Табл. II. Профиль изменений **скрининговых тестов гемостаза** у больных с геморрагическими диатезами (Rodgers, Bithell, 1999)

Дифференциальный диагноз				
Протромбиновое время	Активированное частичное тромбопластиновое время	Количество тромбоцитов в периферической крови	Частота обнаружения изменений	
↑	N	N	Часто	Приобретенный дефицит фактора VII (ранее перенесенные заболевания печени, дефицит витамина К, лечение варфарином)
			Редко	Ингибитор фактора VII, дисфибриногенемия , отдельные случаи ДВС-синдрома , врожденный дефицит фактора VII, в некоторых случаях — фактора X
↓	N	N	Часто	Дефицит или ингибитор факторов VIII, IX или XI, болезнь фон Виллебранда, лечение гепарином
			Редко	Волчаночный ингибитор с качественным дефектом тромбоцитов, иногда — фактора X
T	T	N	Часто	Дефицит витамина К, болезни печени , лечение варфарином, гепарином
			Редко	Дефицит или ингибирование факторов X, V, протромбина или фибриногена; волчаночный ингибитор с гипопротромбинемией; ДВС-синдром , дисфибриногенемия, первичный фибринолиз
T	T	↓	Часто	ДВС-синдром , болезни печени
			Редко	Тромбоцитопения , индуцированная лечением гепарином
N	N	↓	Часто	Повышенная деструкция или недостаточная продукция тромбоцитов, гиперспленизм , гемодилуция
			Редко	Отдельные врожденные нарушения тромбоцитов (синдром Олдрича, синдром Бернара-Сулье), миелопролиферативные синдромы
N	NN		Часто	Умеренно выраженная болезнь фон Виллебранда, приобретенные качественные нарушения тромбоцитов (уремия)
			Редко	Врожденные качественные нарушения тромбоцитов, сосудистые поражения, нарушения фибринолиза , дефицит фактора XIII, дисфибриногенемия, умеренный дефицит факторов VIII, IX, XI

Примечание: T — повышено, ↓ — понижено, N — норма

Болезнь фон Виллебранда

При дефиците фактора VIII:C наблюдается удлинение времени кровотечения при нормальном количестве тромбоцитов. Подобная ситуация имеется также при дисфункции тромбоцитов. Подтверждающие

тесты для дифференциальной диагностики в этом случае представлены на рис. 8.

Определяющими тестами для суждения о функции тромбоцитов являются методы изучения агрегации с АДФ, коллагеном, адреналином, ристоцетином.

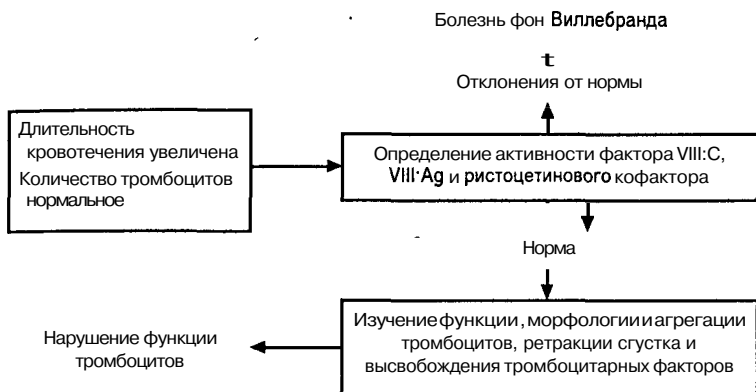


Рис. 8. Лабораторная диагностика болезни фон Виллебранда и дисфункции тромбоцитов (Rodgers, Bithell, 1999)

Нарушения внутреннего пути свертывания

Нарушения внутреннего пути свертывания характеризуются удлинением активированного частичного тромбопластинового времени и нормальным **протромбиновым** временем. Врожденные формы включают дефицит факторов VIII или IX (гемофилия А и В), **прекалликреина**, высокомолекулярного **кининогена**, факторов XI или XII. Дефицит фактора XII (фактора **Хагемана**), а также дефицит **калликреина** или высокомолекулярного **кининогена** можно легко исключить, если нет клинически выраженного кровотечения. Дефицит факторов VIII, IX и XI должен быть доказан путем определения содержания этих факторов в плазме крови. Необходимо также исключить наличие антител к этим факторам.

Приобретенные нарушения коагуляции часто ассоциируются с удлинением активированного частичного тромбопластинового времени, нормальным протромбиновым временем и могут быть обусловлены **волчаночным ингибитором** (см. гл. «Антифосфолипидный синдром») и антителами к фактору VIII. Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени наблюдается также при лечении гепарином.

Нарушения общего пути свертывания

Удлинение активированного частичного тромбопластинового и **протромбинового** времени у больных с врожденным геморрагическим диатезом указывает на дефицит одного из факторов общего пути **сверты-**

вания (факторов X, V) протромбина или фибриногена. Такие изолированные дефициты исключительно редки. С другой стороны, дефицит одного или более из этих факторов может дополнительно ассоциироваться с патологией **внутреннего** или внешнего пути свертывания у больных с приобретенными нарушениями общего пути свертывания. Это может быть связано с дефицитом витамина K, болезнями печени, **ДВС-синдромом**. Удлинение протромбинового времени обычно указывает на приобретенные нарушения свертывания (за исключением редких случаев врожденного дефицита фактора VII), в том числе ДВС-синдром.

При противоречивых результатах исследований необходимо исключить патологию образования фибриногена — проверить содержание в крови фибриногена, а также определить уровень D-D-димеров или продуктов деградации фибрина.

Врожденные нарушения чаще ассоциируются с низким уровнем фибриногена в крови (афибриногенемия, гипофибриногенемия, дисфибриногенемия). Врожденный дефицит факторов V, X и протромбина должен быть подтвержден определением активности этих факторов в крови

Нарушения внешнего пути свертывания крови

Удлинение протромбинового времени при **нормальном** активированном частичном **тромбопластиновом** времени может указывать на изолированный дефицит фактора VII, что бывает редко (вследствие врожденной или приобретенной патологии). Иногда активность фактора VII может быть подавлена соответствующим ингибитором.

Изолированное удлинение протромбинового времени может наблюдаться при **ДВС-синдроме** или дисфибриногенемии.

Так как фактор VII необходим только для наружного пути свертывания, активируемого тканевым фактором, время свертывания крови у больных с нарушением внешнего пути коагуляции нормальное.

Нарушения гемостаза, при которых результаты первичных скрининговых тестов нормальные

Результаты скрининговых тестов обычно нормальные у пациентов с геморрагическим синдромом, обусловленным патологией сосудов.

Лабораторные методы для выявления этих нарушений еще несовершенны. Незначительное удлинение времени кровотечения может отмечаться в отдельных случаях, однако диагноз ставится обычно на основании клинических признаков, таких как врожденные геморрагические **телеангиэктазии**, аллергическая пурпура, признаки гиповитаминоза C, сенильная пурпура.

Результаты первичных скрининговых тестов также нормальные при дефиците фактора XIII (**фибринстабилизирующего фактора**) и подтверждающим тестом в этой ситуации является растворимость сгустка в растворе мочевины (при нормальном содержании в крови фактора XIII сгусток в **5М-растворе мочевины не растворяется**).

Заболевания, при которых результаты первичных **скрининговых** тестов нормальные, представлены в табл. 12.

Алгоритмы лабораторной диагностики **врожденных** и приобретенных нарушений свертывания крови представлены на рис. 9 и 10.

Табл. 12. Заболевания с геморрагическим синдромом, при которых первичные **скрининговые** тесты могут быть нормальные

-
- Болезнь Виллебранда
 - Умеренно выраженные врожденные нарушения коагуляции, в частности, дефицит фактора XI
 - Гетерозиготное носительство генов врожденных **коагулопатий**
 - Дефицит фактора XIII (фибринстабилизирующего)
 - Отдельные **формы дисфибриногемий**
 - Нарушение функций **тромбоцитов**, особенно нарушение реакций высвобождения
 - Врожденные геморрагические телеангиэктазии
 - Аллергические и другие сосудистые пурпуры
 - Дефицит α_2 -ингибитора плазмина
 - Повышенный уровень активатора плазминогена
-

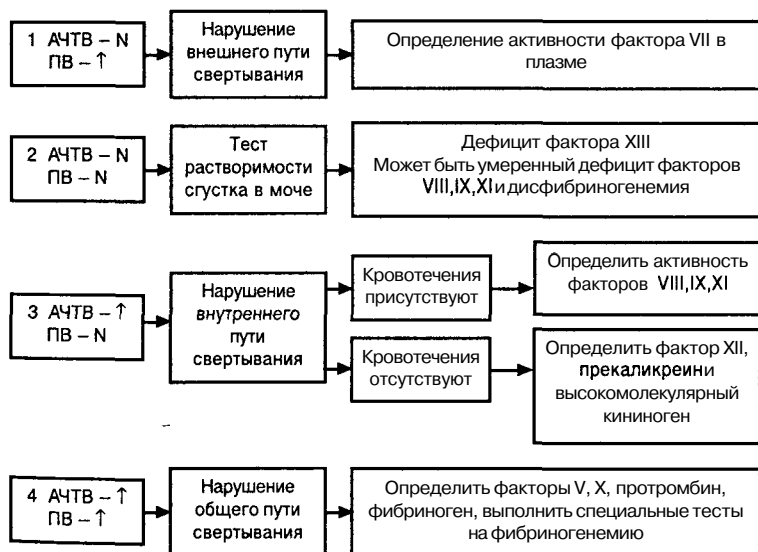


Рис. 9. Алгоритмы лабораторной диагностики врожденных нарушений свертывания. А ЧТВ — активированное частичное **т**ромбо**п**ластиновое время, ПВ — протромбиновое время, N — норма, Т — увеличение.



Рис. 10. Алгоритмы лабораторной диагностики врожденных нарушений свертывания крови. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, N — норма, Т — увеличение.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Геморрагический синдром может быть проявлением различных патологических изменений сосудистой стенки. Можно выделить следующие этиологические группы геморрагических диатезов сосудистого генеза.

1. Механическая пурпура
2. Структурная неполноценность **сосудов**
3. **Врожденные** заболевания соединительной ткани
4. Приобретенные повреждения соединительной ткани
5. **Васкулиты**
6. Пурпура, ассоциированная с **парапротеинами**
7. Пурпура, ассоциированная с заболеваниями кожи
8. Пурпура, ассоциированная с инфекцией
9. Психогенная пурпура
10. Другие заболевания сосудов.

МЕХАНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Механическая пурпура — это разновидность геморрагического диатеза, возникающего вследствие чрезмерного давления на кожу (обычно под влиянием тупой травмы), что приводит к нарушению целостности сосуда и выходу эритроцитов из сосуда во **внесосудистое** пространство. Выраженность геморрагических явлений на коже зависит от силы и продолжительности воздействия, а также от чувствительности окружающих тканей.

Механическая пурпура характеризуется появлением на коже точечной или более обширной геморрагической сыпи (иногда в виде мелких «синяков»). Пурпура не возвышается над кожей и не пальпируется.

Механическая пурпура может развиваться внезапно во время сильного **натуживания**, рвоты, кашля, при подъеме больших тяжестей. Кожные кровоизлияния в этих случаях могут локализоваться в области лица, **периорбитально**. Довольно часто механическая пурпура возникает во время физических упражнений. У молодых людей, занимающихся баскетболом, возможно появление геморрагической сыпи в области пяток вследствие сильного давления во время игры.

У детей может развиваться кровоподтек в области кожи лба, когда они во время игр прикрепляют ко лбу игрушки-«присоски», создающие локальное отрицательное давление («пурпура циклопа»).

Кровоизлияния в области кожи голеней могут возникать при наличии венозного застоя, а также при больших физических нагрузках на нижние конечности.

К механической пурпуре можно отнести также геморрагическую сыпь в области плеча после измерения артериального давления (механическое воздействие на кожу плеча оказывает манжетка, заполненная воздухом).

В редких случаях пребывание на большой высоте (в условиях сниженного атмосферного давления) также вызывает появление механической пурпуры.

Rees и Rodgers (1999) одной из разновидностей механической пурпуры считают также *старческую пурпуру или болезнь Батемана*. Причиной развития геморрагии является старческая атрофия кожи. Типичными проявлениями болезни Батемана являются кожные кровоизлияния, возникающие обычно на тыльной стороне ладони, на разгибательной поверхности предплечья. После кровоизлияний остаются пигментные пятна. У многих больных пигментные пятна могут обнаруживаться на других открытых участках тела, на губах, слизистой полости рта как последствия перенесенных кожных кровоизлияний. Довольно часто могут выявляться множественные мелкие *петехии*.

Кожа пожилых и старых людей теряет эластичность, бедна коллагеном и на этом фоне может легко происходить повреждение капилляров под влиянием даже небольших механических воздействий. Однако при старческой пурпуре связь с механическим воздействием на кожу выявляется далеко не всегда. Чрезвычайно характерна связь сенильной пурпуры с инсоляцией.

Показатели гемостаза, содержание тромбоцитов в крови и их функция при механической пурпуре не изменены.

СТРУКТУРНАЯ НЕПОЛНОЦЕННОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

К этой группе геморрагических диатезов сосудистого генеза относится ряд наследственных заболеваний.

Врожденная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера)

Врожденная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера) — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными телеангиэктазиями кожи и слизистых оболочек, а также геморрагическим синдромом различной локализации. Заболевание встречается с частотой 1 случай на 50 000 населения, а по данным Guttmacher, McKinnon, Upton (1994) — 1 случай на 16 500 населения.

В настоящее время установлен генетический дефект при этом заболевании. McDonald и соавт. (1994) и Shovlin (1994) обнаружили в некоторых семьях больных ген болезни Рандю-Ослера в области 9-й хромосомы 9q33–34 (локус OWR1). Этот ген идентифицирован как ген эндоглина (McAllister, Grogg, Johnson, 1994). Эндоглин является интегральным мембранным гликопротеином, экспрессируемым эндо-

телиальными клетками артериол, **венул** и капилляров. Этот **гликопротеин** служит связывающим белком для **цитокина** TGF- β (трансформирующего фактора роста). Cholvín (1997) в других семьях обнаружил ген болезни Рандю-Ослера в области 12-й хромосомы 12q (**локус OWR2**). Последний ген не был идентифицирован, но предполагается, что он имеет отношение к другим рецепторам TGF- β .

Механизм реализации генетических дефектов при болезни Рандю-Ослера окончательно не выяснен. Доминирует представление о врожденной недостаточности мезенхимы, обуславливающей возникновение **телеангиэктазий**. Сосудистая стенка лишена мышечных и эластичных волокон, состоит почти из **одного** эндотелия и окружена рыхлой соединительной тканью. Венулы и капилляры, образующие телеангиэктазий, резко истончены, посткапиллярные **венулы** расширены и **анастомозируют** с артериолами через капиллярные сегменты (**артериально-венулярные** анастомозы — характерный признак заболевания). Отмечаются также дегенеративные изменения мезенхимы (разрыхление соединительной **ткани**), скопление лейкоцитов и гистиоцитов вокруг сосудов, недоразвитие сосочков кожи и слабое развитие потовых желез, уменьшение количества волосяных луковиц.

Кровотечения при болезни Рандю-Ослера обусловлены чрезвычайной хрупкостью мелких кровеносных сосудов. Вместе с тем у некоторых больных определяются также нарушения функции тромбоцитов (Endo, Mamiya, Niitsu, 1984), активация **фибринолиза**. Однако эти изменения наблюдаются редко и не считаются характерными для болезни Рандю-Ослера.

Клиническая картина

Симптоматика заболевания в виде кровотечений различной локализации может проявляться уже в раннем детстве, даже в периоде **новорожденности** и, естественно, сохраняется на протяжении всей жизни. Однако кожные проявления болезни обычно становятся отчетливо видны значительно позже, обычно в возрасте **20–40 лет**.

Патогномоничным признаком болезни Рандю-Ослера являются телеангиэктазий. Они **представляют** собой небольшие, выступающие над поверхностью кожи ярко-красных, пурпурные пятнышки или сосудистые «паучки», или ярко-красные узелки диаметром от 1 до 7 мм. При надавливании телеангиэктазий, узелки бледнеют и этим отличаются от других геморрагических проявлений. В раннем детском возрасте типичные телеангиэктазий на коже видны очень редко. Аналогичные телеангиэктазий появляются на слизистой оболочке полости рта, носа, желудочно-кишечного тракта. Они могут располагаться также на коже лица, губах, в области ногтевого ложа, на руках. По частоте локализация телеангиэктазий в слизистых оболочках распределяется следующим образом: нос, губы, небо, горло, десны, щеки, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система (Н. А. Алексеев, 1998). При микротравмах, инфекционных заболеваниях (вирусных, бактериальных), особенно при развитии ринита, при интенсивных физичес-

ких нагрузках и даже при острой психоэмоциональной стрессовой ситуации **телеангиэктазии** могут кровоточить, выраженность кровотечения различна. Довольно часто развиваются спонтанные кровотечения из телеангиэктазий.

Кровотечения — характернейший признак заболевания.

У 90% больных наблюдаются носовые кровотечения, они часто повторяются.

У 5–30% больных наблюдаются **артерио-венозные** соустья в легких, причем чаще у лиц, имеющих мутации в области хромосомы 9q. Артерио-венозные анастомозы чаще локализуются в нижних долях легких и обычно бывают **множественными**. У таких больных отмечаются одышка, общая слабость, снижение работоспособности и толерантности к физической нагрузке, цианоз (за счет смешивания в легких артериальной и венозной крови), кровохарканье (нередко выраженное легочное кровотечение), **гипоксемический эритроцитоз**. В последующем может развиваться легочная и легочно-сердечная недостаточность.

Приблизительно у 20% больных бывают кровотечения из желудочно-кишечного тракта, но появляются они обычно в возрасте 40–50 лет. Около 40% всех желудочно-кишечных кровотечений происходят из верхних отделов, около 10% — из толстого кишечника, а у $1/2$ больных не удается точно установить, из какого отдела желудочно-кишечного тракта развивается кровотечение. Спонтанного уменьшения частоты желудочно-кишечных кровотечений не бывает, напротив, постепенно частота и интенсивность кровотечений увеличиваются.

Печень в патологический процесс вовлекается редко. Может отмечаться увеличение печени, нарушение ее функциональной способности. Развитие **артерио-венозных** шунтов в печени может привести к формированию цирроза печени. Bernard, Mion, Henry и соавт. (1993) описали безжелтушный **холестаз** и атипично протекающий цирроз печени у больных с болезнью **Рандю-Ослера**.

В ряде случаев возможно появление неврологической симптоматики в виде клиники **внутри мозговых** кровоизлияний, локальных симптомов нарушения мозгового кровообращения. Неврологическая симптоматика обусловлена развитием **телеангиэктазий**, **артерио-венозных** аневризм или кавернозных гемангиом в головном мозге.

Следует подчеркнуть, что нередко основными клиническими проявлениями болезни Рандю-Ослера могут быть изолированные желудочно-кишечные кровотечения или кровотечения из **мочевыводящих** путей, или кровохаркания при полном отсутствии телеангиэктазий на коже и видимых слизистых оболочках. В такой ситуации в постановке диагноза помогают эндоскопические методы исследования.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. При частых, рецидивирующих кровотечениях развивается хроническая постгеморрагическая гипохромная анемия. Других изменений общего анализа крови обычно не отмечается.

Общий анализ мочи. При развитии телеангиэктазий в мочевыводящих путях и кровотечениях обнаруживается макро- или микрогематурия.

Биохимический анализ крови. Как правило, существенных изменений не выявляется. Однако при вовлечении в патологический процесс печени, особенно при формировании цирроза печени, отмечается увеличение содержания в крови билирубина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз.

Исследования системы гемостаза. У большинства больных лабораторные показатели, отражающие состояние системы гемостаза, нормальные. Лишь в отдельных случаях наблюдаются незначительные изменения коагулограммы.

Ультразвуковое исследование печени и селезенки выявляет их увеличение, как правило, при формировании цирроза печени. С помощью доплеровской ультрасонографии иногда удается выявить артерио-венозные анастомозы в сосудистой системе печени.

Рентгенография легких выявляет в редких случаях небольшие очаговые тени при формировании артерио-венозных шунтов в легких. В ряде случаев может оказаться информативной компьютерная томография легких.

Определение насыщения крови кислородом. При формировании артерио-венозных шунтов в легких можно выявить снижение насыщения крови кислородом.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия выявляет телеангиэктазий на слизистой оболочке пищевода, желудка, 12-перстной кишки.

Диагноз

Диагностика болезни Рандю-Ослера осуществляется на основании следующих главных признаков:

- обнаружение телеангиэктазий на коже и слизистых оболочках;
- семейный характер заболевания;
- отсутствие патологии в системе гемостаза.

Другие наследственные вазопатии, обусловленные структурной неполноценностью сосудистой стенки

Синдром Луи-Бар

Синдром Луи-Бар — наследственное заболевание, передающееся ауто-сомно-рецессивным путем и характеризующееся наличием телеангиэктазий, мозжечковыми расстройствами и иммунодефицитными состояниями

Заболевание проявляется в раннем детском возрасте. Обычно первым признаком болезни является нарушение координации движений в связи с нарушением функции мозжечка. В последующем к выраженной неврологической симптоматике присоединяются телеангиэктазий на коже, видимых слизистых оболочках, а также на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта. Характерным признаком болезни является также значительно выраженное нарушение функции иммунной

системы, что приводит к присоединению тяжелых инфекционно-воспалительных процессов. Иммунодефицитное состояние обусловлено недоразвитием органов системы иммунитета, у больных обнаруживаются гипоплазия лимфоузлов, селезенки, вилочковой железы, дефицит IgA. Уже в раннем детском возрасте может развиваться тяжелый геморрагический синдром. Прогноз заболевания плохой, смерть больных наступает в детском возрасте от кровоизлияния в мозг или тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний.

Цереброспинальный ангиоматоз (болезнь Гиппеля-Линдау)

Наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся появлением ангиом на коже, сетчатке и в центральной нервной системе.

Ангиомы располагаются на различных участках кожи и выглядят как маленькие плоские красные пятна, могут кровоточить. В сетчатке ангиомы локализуются вначале по периферии, в последующем они значительно увеличиваются в размерах, могут разрываться и вызывать отслойку сетчатки.

Поражение нервной системы проявляется мозжечковой симптоматикой (нарушение координации движений, шаткая походка). Грозным осложнением заболевания является кровоизлияние в мозг, что может быть причиной летального исхода.

Энцефалотригеминальный ангиоматоз Стерджа-Вебера-Краббе

Наследственное заболевание, в основе которого лежит **нейроэктодермальная дисплазия**, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание характеризуется триадой признаков: ангиомами лица, врожденной глаукомой и неврологической симптоматикой. Обычно ангиомы располагаются на коже лица с одной стороны, и щеки больных кажутся «пылающими». Реже ангиомы локализуются на коже туловища и конечностей, могут кровоточить, особенно под влиянием физического воздействия.

Одновременно диагностируется врожденная глаукома, проявляющаяся болями в глазах и прогрессирующим снижением остроты зрения.

Поражение нервной системы характеризуется появлением судорог, в последующем появляются пирамидные симптомы, **гемипарезы**.

Летальный исход чаще всего наступает вследствие кровоизлияния в головной мозг.

Кортико-менингеальный диффузный ангиоматоз (болезнь Ван-Богарта-Диври)

Заболевание сцеплено с X-хромосомой, наследуется по рецессивному типу. С первых дней жизни ребенка появляются звездчатые **телеангиэктазии** на коже, разбросанные по всему телу. Рассеянный ангиоматоз наблюдается в различных отделах нервной системы, что проявляется приступами судорог, эпилептиформными припадками, психическими нарушениями, **моторно-статистическими** расстройствами.

Синдром Казабаха-Меррита

Синдром Казабаха-Меррита — это солитарная гемангиома, сочетающаяся с тромбоцитопенией и нарушениями коагуляции.

Заболевание впервые описано Казабахом и Мерритом в 1940 г. у 2-месячного ребенка, у которого была гигантская гемангиома, сочетавшаяся с кровоточивостью и тромбоцитопенией.

Гемангиомы являются доброкачественными сосудистыми опухолями.

Различают 3 типа гемангиом: капиллярный, кавернозный, капиллярно-кавернозный. Гемангиомы обычно обнаруживаются сразу после рождения ребенка или через несколько месяцев и характеризуются достаточно быстрым ростом. Опухоль может располагаться на коже различных участков тела, на слизистых оболочках, иногда во внутренних органах, периодически увеличивается, становится плотной, болезненной, после чего возникает кровотечение. У некоторых пациентов в области гемангиомы могут наблюдаться эрозии и даже формироваться участки некроза. Кровотечения из гемангиомы могут быть очень выраженными. В настоящее время считается общепризнанным, что гипокоагуляция при синдроме Казабаха-Меррита обусловлена внутрисосудистым свертыванием крови в гемангиоме и развитием вследствие этого тромбоцитопении потребления. Об этом свидетельствуют такие данные, как отложение меченого фибриногена и секвестрация меченых тромбоцитов в самой гемангиоме, исчезновение коагулопатии после удаления опухоли. Однако тромбоцитопения может быть также обусловлена укорочением продолжительности жизни тромбоцитов из-за их задержки, агрегации, повреждения в ангиоме.

Наряду с этим доказана выраженная активация фибринолиза в гемангиоме, что способствует лизису тромба. Таким образом, при синдроме Казабаха-Меррита перманентно происходит тромбообразование в гемангиоме, что уравнивается постоянным лизисом тромбов.

Гемангиомы могут достаточно интенсивно расти, вследствие чего возможна деструкция окружающих тканей, прежде всего костей, что сопровождается сильными и упорными болями в костях.

Лабораторные данные

Общий анализ крови характеризуется тромбоцитопенией различной степени выраженности. После частых и обильных кровотечений возможно развитие гипохромной анемии.

Исследование системы гемостаза наряду с тромбоцитопенией выявляет в периоде обострения заболевания гипофибриногемию, вторичную активацию фибринолиза, повышенный уровень в крови продуктов деградации фибрина.

Диагностика синдрома Казабаха-Меррита у большинства больных не представляет затруднений. Однако, учитывая возможность локализации гемангиом на слизистых оболочках и во внутренних органах, всем больным необходимо производить фиброэзофагогастродуоденоскопию и УЗИ внутренних органов.

ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Синдром Элерса-Данло

Синдром Элерса-Данло — гетерогенная группа редких соединительнотканых заболеваний, обусловленная нарушением синтеза или метаболизма коллагена. В основе болезни лежит генетически обусловленное нарушение синтеза волокон соединительной ткани и дисплазия сосудистой стенки.

Характерными особенностями заболевания являются истончение и чрезмерная растяжимость кожи, разболтанность суставов, легкость разрывов соединительной ткани, геморрагический диатез, плохое заживление ран.

Заболевание может быть легко диагностировано уже при рождении или вскоре после родов. Как правило, дети рождаются недоношенными. Кожа у детей очень тонкая и легко растяжима, часто сквозь кожу просвечивают телеангиэктазии. В последующем, по мере взросления ребенка, постепенно образуются кожные складки, напоминающие мешки. Особенно это заметно в области локтевых, коленных суставов. Характерна чрезмерная ранимость кожи, даже при небольшом физическом воздействии, травме кожа легко разрывается, образовавшиеся разрывы плохо заживают, на месте разрыва кожи формируются атрофические рубцы. Они могут образоваться вокруг рта, и тогда он приобретает форму «рыбьего». В области рубцов откладывается кальций. Наиболее часто кальцификаты обнаруживаются и прощупываются в области локтевых и коленных суставов.

Наблюдается чрезмерная подвижность («разболтанность») суставов, нарушается походка, легко развивается кифоз, у отдельных больных формируются артриты, значительно снижается мышечный тонус. Довольно часто у больных склеры имеют голубоватый оттенок, может быть «третье» веко — эпикантус (складка кожи полулунной формы в области внутреннего угла глазной щели). У многих больных диагностируются врожденные пороки сердца (чаще всего дефекты межжелудочковой, межпредсердной перегородок, тетрада Фалло, сужение легочной артерии), дефекты развития почек, пупочные, паховые грыжи.

У большинства больных с синдромом Элерса-Данло имеется геморрагический диатез, который проявляется выраженными «синяками» на коже, иногда петехиальной сыпью, подкожными гематомами в виде узлов, кровоточивостью слизистых оболочек, десневыми, носовыми кровотечениями, возможны кровохаркания и желудочно-кишечные кровотечения. Геморрагический синдром обусловлен истончением сосудистой стенки в связи с нарушением синтеза в ней коллагена. Однако у отдельных больных может наблюдаться нарушение агрегации тромбоцитов (Nuss, Manco-Johnson, 1995).

В зависимости от клинических особенностей заболевания, а также ультраструктурных и биохимических дефектов коллагена различают следующие типы синдрома Элерса-Данло.

Тип I (тяжелый). Этот тип характеризуется выраженными клиническими **кроволениями**, в том числе геморрагическим синдромом, тяжелым течением заболевания, наследованием по **аутосомно-доминантно-мутипу**. При электронно-микроскопическом исследовании сосудистой стенки определяется увеличение диаметра **коллагеновых** волокон. Точный биохимический дефект I типа синдрома **Элерса-Данло** не выявлен.

Тип II (среднетяжелый). Клиническая симптоматика при II типе заболевания аналогична таковой при типе I, однако, проявляется не так значительно, как при типе I. Менее выражены также геморрагический синдром и гипермобильность **суставов**. Тип наследования **аутосомно-доминантный**. **Ультраструктурные** изменения коллагеновых волокон сосудистой стенки такие же, как при I-м типе. Точный биохимический дефект не выявлен.

Тип III (доброкачественный). Наследуется **аутосомно-доминантно**. Кожные изменения минимальные, геморрагический диатез практически отсутствует. Характерной особенностью клинической картины является разболтанность суставов, у некоторых больных развивается артрит.

Тип IV (экхимозный). Этот клинический тип заболевания развивается вследствие точечной мутации и делеции COL 3A1 гена, расположенного на длинном плече 2-й хромосомы. Вследствие этой генетической аномалии наблюдается продукция патологического III-го типа коллагена, который в избытке накапливается в сосудистой стенке, в частности, в артериях. Сосудистая стенка расслаивается, развиваются артериальные аневризмы, которые легко разрываются, что сопровождается кровотечениями, часто возникающими спонтанно. Кожа у больных чрезвычайно тонкая, образует «папирусные» рубцы, сквозь нее просвечивает сосудистая сеточка.

Характерной клинической особенностью IV-го типа являются легко возникающие **экхимозы**, возможны носовые кровотечения, описаны случаи перфорации кишок. Изменения в суставах минимальные, гиперподвижность наблюдается преимущественно в суставах верхних конечностей.

Тип V. Наследование этого типа заболевания сцеплено с X-хромосомой. Различают две клинические разновидности V типа. Первый вариант характеризуется **низкорослостью**; развитием паховой, бедренной или пупочной грыж; пролапсом митрального или **трикуспидального** клапана различной степени выраженности; чрезмерной подвижностью, разболтанностью суставов. Биохимической особенностью этого варианта является дефицит фермента **лизилоксидазы**. Вторая разновидность V типа характеризуется выраженной растяжимостью и истончением кожи, достаточно часто — геморрагическим диатезом, в то же время патологическая подвижность суставов выражена слабо. Биохимический дефект этой разновидности пока не установлен. При электронной микроскопии выявляется увеличение диаметра фибрилл коллагена.

Тип VI (глазной). Этот тип заболевания наследуется **аутосомно-рецессивно**. В 1994 г. **Heikkinen, Hautata, Kivirikko** и **Myllyla** установили

генные **мутации** в области 1-й хромосомы и снижение активности фермента **лизилгидроксилазы**. Характерными клиническими особенностями VI типа являются **кифосколиоз** (развивается уже в раннем детстве, иногда даже вскоре после рождения); чрезмерные тонкость и растяжимость кожи; геморрагический **диатез**; поражение органа зрения (**внутриглазные** кровоизлияния, отслойка сетчатки, глаукома). При **электронномикроскопическом** исследовании пораженной кожи выявляется уменьшение диаметра фибрилл коллагена.

Тип VII наследуется **аутосомно-рецессивно**. Установлен биохимический дефект, наблюдающийся при этом типе: дефицит проколлагеновой **аминопептидазы** и **нарушение** превращения проколлагена в коллаген. Наиболее характерными клиническими признаками являются **низкорослость**, врожденная разболтанность суставов со смещением суставных костей, **сравнительно** слабо выраженные кожные изменения и геморрагический синдром.

Тип VIII (периодонтный) наследуется **аутосомно-доминантно**, ультраструктурный и биохимический дефекты неизвестны. Наиболее ярким клиническим признаком заболевания является тяжелый периодонтит и обусловленное этим раннее выпадение зубов. Кроме того, отмечается значительное истончение и растяжимость кожи, легкая ранимость ее, достаточно часто наблюдаются кожные геморрагии. Гиперподвижность суставов выражена умеренно.

Тип IX — наследуется **аутосомно-рецессивно**, ультраструктурный и биохимический дефекты не установлены. Наиболее характерными признаками заболевания являются умственная отсталость; выраженное истончение, растяжимость, ранимость кожи с кожными кровоизлияниями; гипермобильность суставов; паховые грыжи. У большинства больных с типом IX имеются нарушения обмена меди (низкий уровень меди и **церулоплазмينا** в крови, повышенное содержание **меди** в клетках).

В настоящее время описан **синдром Менкеса**, который характеризуется тонкостью кожи, гипопигментацией, сосудистыми аневризмами (они могут разрываться и вызывать кожные, подкожные кровоизлияния и кровотечения различной локализации), дегенеративными изменениями нервной системы, необычной формой волос (они приобретают петлеобразную форму), недоразвитием подбодка.

Причиной развития этого синдрома является мутация в области гена, кодирующего синтез **меди-транспортирующей АТФ-азы**.

В последние годы описан **X тип** синдрома Элерса-Данло, который обусловлен дефектом синтеза **фибронектина**, но специфичные для этого типа мутации не обнаружены.

При всех типах заболевания легко возникают кожные геморрагии, даже при небольших травмах, ушибах, интенсивных занятиях спортом, особенно при изометрических упражнениях. У беременных **женщин**, страдающих синдромом Элерса-Данло, могут быть тяжелые маточные кровотечения в родах и послеродовом периоде

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез (болезнь Лобштейна) — наследственное заболевание, характеризующееся генерализованным дефицитом костной массы (**остеопения**) и чрезвычайно выраженной хрупкостью, ломкостью костей. Приблизительно у 95% больных имеются мутации генов COL A1 и COL A2, кодирующих синтез про- α_1 и про- α_2 пептидов коллагена I-го типа.

Имеются две α_1 -цепи и одна α_2 -цепь в коллагене I-го типа. Обнаружено больше 100 различных мутаций в генах, кодирующих синтез этих субъединиц.

Частота заболевания различна в зависимости от типа. I тип несовершенного остеогенеза встречается с частотой 1 на 30 000, II тип — с частотой 1 на 60 000, III и IV типы — с частотой 1 на 20 000 человек.

Наиболее признанной классификацией несовершенного остеогенеза является классификация, предложенная Silience (табл. 13).

Выделяют 4 типа заболевания в зависимости от клинических проявлений и типа наследования.

Табл. 13. Классификация несовершенного остеогенеза (по Silience)

Тип	Ломкость костей	Голубые склеры	Аномалии зубов	Глухота	Тип наследования
I	Легкая степень	Определяются	Отсутствуют при подтипе IA, имеются при подтипе IB	Имеется у большинства больных	Аутосомно-доминантный
II	Резко выраженная	Определяются	Имеются в некоторых случаях	Отсутствует	Спорадический, реже — аутосомно-рецессивный
III	Выраженная	Голубой цвет склер при рождении	Имеются в некоторых случаях	Встречается очень часто	Аутосомно-рецессивный
IV	Вариабельный признак	Не определяются	Отсутствуют при IVA подтипе, выявляются при IVB подтипе	Встречается очень часто	Аутосомно-доминантный

Клиническая картина

Клинические проявления несовершенного остеогенеза очень характерны.

Аномалии скелета

Поражение костей наблюдается при всех типах болезни, но наиболее выражены при II и III типах. Обращает внимание ломкость и хрупкость костей, множественные, часто повторяющиеся переломы различной

локализации, возникающие под влиянием минимальных физических воздействий. Переломы развиваются уже в раннем детском возрасте (иногда еще в утробном периоде) или в первые несколько недель после родов. После окончания пубертатного периода частота переломов несколько уменьшается, но при беременности и после наступления менопаузы вновь увеличивается. Переломы костей, часто повторяющиеся, могут привести к низкорослости, различным костным деформациям, **кифосколиозу**. Резко выраженный **кифосколиоз** и деформации грудной клетки могут приводить к нарушению дыхания и развитию легочной **гипертензии** и хронического легочного сердца. При рентгенологическом исследовании костей и позвонков определяется выраженный **остеопороз (остеопения)**. Характерен **гиперостоз** затылочной кости.

Несовершенный дентиногенез

Проявляется клинически тем, что молочные зубы обычно мельче, чем в норме, а постоянные зубы приобретают острую форму. Из-за неправильного отложения дентина зубы могут иметь желтоватый, желтовато-коричневый или **голубовато-серый** цвет.

Глухота

Потеря слуха обычно начинается во второй декаде жизни и в возрасте старше 30 лет наблюдается у 90% больных. Глухота может быть **кондуктивной** (вследствие нарушения прохождения звуковых колебаний через среднее ухо на уровне недостаточно **оссифицированного** стремени), **нейросенсорной** или смешанной.

Другие клинические проявления

Часто у многих больных наряду с поражением костей обнаруживаются аномалии и других видов соединительной ткани. Могут наблюдаться истончение, растяжимость и легкая ранимость кожи, как при синдроме **Элерса-Данло**, гипермобильность суставов. У некоторых **больных** выявляются пороки сердца (пролапс митрального клапана, митральная недостаточность, реже — недостаточность клапана аорты).

Приблизительно у 25% больных имеются проявления **геморрагического диатеза** в виде **КЖНЫХ** геморрагии различной выраженности (нередко это обширные **ЭКХИМОЗЫ**), могут наблюдаться носовые кровотечения. Геморрагический синдром обусловлен хрупкостью стенок кровеносных сосудов и на определенном этапе развития болезни может стать важнейшим клиническим проявлением.

Диагноз

Диагностика несовершенного остеогенеза обычно несложна при наличии при наличии кардинальных клинических признаков заболевания: частых переломов, голубых склер, глухоты или снижения слуха, несовершенного дентиногенеза, семейных случаев **болезни**, выраженной остеопении, обнаруженной при рентгенологическом исследовании костей. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с дру-

гими заболеваниями, сопровождающимися патологическими переломами (табл. 14).

Табл. 14. Дифференциальный диагноз несовершенного *остеогенеза* (Smith et al., 1983)

Возраст	Заболевание	Отличительные признаки
При рождении	Гипофосфатазия	Отсутствие минерализации костей черепа
	Ахондрогенез	Отсутствие минерализации позвонков
	Танатоформная карликовость	Н-образные позвонки
	Дистрофия грудной клетки, вызывающая асфиксию	Цилиндрическая грудная клетка
Младенчество	Ахондроплазия	Крупная голова, короткие трубчатые кости
	Синдром детских ушибов	Чаще переломы костей черепа и ребер
	Цинга	
	Врожденный сифилис	
Детство	Гомоцистинурия	Внешний вид, напоминающий синдром Марфана, отставание в психическом развитии
	Целиакия	Стеаторея, анемия
	Опухоль коры надпочечников	

Синдром Марфана

Синдром Марфана — генетически обусловленный синдром, характеризующийся сочетанием аномалий скелета, глаз, сердечно-сосудистой системы. Заболевание наследуется *аутосомно-доминантно* и встречается с частотой 1:10 000 населения. В некоторых семьях отдельные признаки заболевания могут наследоваться не комплексно, а порознь, поэтому диагноз синдрома Марфана обычно не ставится до тех пор, пока хотя бы у одного члена семьи не появится комплекс характерных симптомов.

Большинство пациентов с синдромом Марфана являются *гетерозиготами* по мутациям гена в области 15-й хромосомы. Этот ген кодирует синтез *фибриллина* — *гликопротеина* с массой 350 килодальтон, который является главным *эластин-ассоциированным* компонентом микрофибрилл. Эти микрофибриллы в большом количестве присутствуют в крупных кровеносных сосудах и в связочном аппарате конечностей. Окончательно функция фибриллина не выяснена, но предполагается, что он принимает участие в формировании фибриллярных структур соединительной ткани. Мутации гена фибриллина вызывают характерные изменения соединительной ткани. В области 15-й хромосомы обнаружен также ген, который обуславливает семейную эктопию хрусталика, но не установлено, идентичен ли он гену, контролирующему синтез фибриллина.

Основные клинические проявления

Аномалии скелета

Обычно больные высокого роста, их рост значительно выше, чем у остальных членов семьи. Отношение верхней половины тела (от макушки до лобка) к нижней (от лобка до ступни) на 2 стандартных отклонения ниже среднего для соответствующего возраста, пола, расовой принадлежности. Пальцы рук длинные, тонкие, «паукообразные» (**арахнодактилия**). Нередко таким же образом изменяются пальцы ног. У многих пациентов развивается деформация грудной клетки («воронкообразная грудная клетка», «грудь сапожника» — вдавление в области грудины в виде кия). Часто имеется асимметрия грудной клетки, развивается **кифосколиоз**.

Подвижность суставов у различных больных варьируема. У одних отмечается гипермобильность суставов, у других — подвижность суставов нормальна, а у некоторых суставы **тугоподвижны** и даже наблюдаются анкилозы пальцев рук.

Однако следует заметить, что у большинства больных подвижность суставов нормальная.

Изменения сердечно-сосудистой системы

Сердечно-сосудистая патология во многом определяет прогноз заболевания и является самой частой причиной летальных исходов. В раннем возрасте формируется пролапс митрального клапана и у 25% больных прогрессирует до развития митральной недостаточности. Характерным является развитие аневризмы аорты, которая в последующем становится расслаивающей и может разрываться. Дилатация и разрыв аорты могут ускоряться под влиянием частых эмоциональных и физических нагрузок и стрессовых ситуаций.

Указанные аномалии сердечно-сосудистой системы уверенно диагностируются с помощью **эхокардиографии**

Глазные симптомы

Наиболее характерным глазным симптомом синдрома Марфана является подвывих (эктопия) хрусталиков, что обнаруживается с помощью щелевой лампы. Подвывих хрусталика обычно не прогрессирует, но может осложниться формированием катаракты. Как правило, длина оси глазного яблока значительно увеличена, что приводит к развитию миопии и предрасполагает к отслойке сетчатки.

Сопутствующие проявления

В области плеча и ягодиц могут определяться **стрии**. Иногда развиваются паховые или бедренные грыжи. Обычно больные худощавые, у некоторых развивается ожирение.

При синдроме Марфана может развиваться **геморрагический синдром**, который проявляется прежде всего легко возникающими кожными кровоизлияниями, редко — носовыми кровотечениями. У женщин увеличивается риск послеродовых кровотечений.

Диагноз

Диагностика синдрома Марфана несложна, если у больного имеются классические признаки заболевания. подвывих хрусталиков, длинные и тонкие конечности, «паукообразные» пальцы, расширение аорты, деформация грудной клетки. При подозрении на синдром Марфана необходимо обязательно обследовать больного с помощью щелевой лампы (для выявления подвывиха хрусталика) и выполнить эхокардиографическое исследование (для выявления аневризмы аорты и пороков сердца).

Эластическая псевдоксантома

Эластическая псевдоксантома — врожденное заболевание соединительной ткани, характеризующееся кальцификацией эластиновых волокон. Основной генетический дефект заболевания не известен, хотя предполагают роль мутации генов, кодирующих синтез эластина, фибриллина, лизилоксидазы.

Кожные проявления болезни включают появление желтых пятен на коже в области шеи, подмышечных впадин или других местах в области гибательной поверхности суставов. Возможно нарушение зрения вследствие разрывов эластиносодержащих мембран сосудов сетчатки.

Сердечно-сосудистые нарушения обусловлены кальцификацией внутренней эластической мембраны артерий.

Геморрагический синдром при эластической псевдоксантоме обусловлен разрывом кальцифицированных сосудов и проявляется кожными кровоизлияниями, носовыми кровотечениями, метроррагиями, редко — внутрисуставными кровоизлияниями.

У 13% больных наблюдаются **гастроинтестинальные** кровотечения (чаще в возрасте 20–30 лет).

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Цинга

Человек нуждается в поступлении витамина С пищей для осуществления пептидгидроксилирования проколлагена. При дефиците или отсутствии витамина С нарушается синтез коллагеновых волокон и формируется дефект периваскулярной опорной ткани, капилляры становятся хрупкими, ломкими, нарушается заживление ран.

Выраженность клинической симптоматики зависит от степени тяжести дефицита витамина С. В классических случаях появляются перифолликулярные **петехии**. Петехии могут сливаться и образовывать геморрагические пятна. Очень характерны **десневые** кровотечения и внутримышечные кровоизлияния. У 75% больных развивается **полифакторная** нормохромная, нормоцитарная анемия. При хроническом дефиците витамина С в некоторых случаях появляются периферические отеки и гиперпигментация кожи голеней.

Стероид-индуцированная пурпура

Пациенты, длительно получающие глюкокортикоидную терапию, например, по поводу системных заболеваний соединительной ткани, становятся чрезвычайно чувствительны к малейшим физическим воздействиям и травмам, и у них легко возникают кожные геморрагии в виде пурпуры или экхимозов. Особенно это характерно для больных пожилого возраста. Кожные геморрагии могут продолжаться долго и быть достаточно выраженными. Часто геморрагии возникают в области стрий — полосок растяжения кожи. Подобные изменения кожи наблюдаются также при болезни и синдроме Кушинга (при этих заболеваниях имеет место эндогенный гиперкортицизм).

Кожные геморрагии под влиянием глюкокортикоидов объясняются истончением, хрупкостью кожи, ломкостью капилляров.

ВАСКУЛИТЫ

Васкулит — патологический процесс, характеризующийся воспалением и некрозом сосудистой стенки, приводящий к ишемическим поражениям органов и тканей, кровоснабжающихся соответствующими сосудами (Е. Н. Семенова, 1988).

В зависимости от калибра пораженных сосудов выделяют следующие формы васкулитов (Jannette и соавт., 1994).

А. Васкулиты крупных сосудов:

- гигантоклеточный (височный) артериит;
- артериит Такаясу.

Б. Васкулиты сосудов среднего калибра

- узелковый периартериит;
- болезнь Кавасаки.

В. Васкулиты сосудов мелкого калибра:

- гранулематоз Вегенера;
- синдром Чарга-Стросса;
- микроскопический полиангиит (полиартериит);
- лейкоцитокластический васкулит;
- геморрагический васкулит (пурпура Геноха-Шенлейна);
- эссенциальный криоглобулинемический васкулит.

Различают также первичные и вторичные васкулиты. *Первичные васкулиты* — это самостоятельные заболевания, характеризующиеся генерализованным поражением сосудов иммунного генеза.

Вторичные васкулиты развиваются как реакция на инфекцию, инвазию гельминтами, при воздействии химических факторов, радиации, при опухолях и системных заболеваниях соединительной ткани.

Подробно об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике системных васкулитов см. в главе «Системные васкулиты» во II томе руководства «Диагностика болезней внутренних органов».

Явления геморрагического диатеза различной степени выраженности наблюдаются почти при всех формах васкулитов, но наиболее часто

при микроскопическом полиангиите, лейкоцитокластическом васкулите и геморрагическом васкулите Геноха-Шенлейна.

Микроскопический полиангиит

Микроскопический полиангиит — некротизирующий васкулит с минимальными иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), реже — артерии малого и среднего калибра, в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита, реже — легочного капиллярита (Jennette и соавт., 1994).

Наиболее выраженные морфологические изменения сосудов наблюдаются в коже, легких и почках.

Подробно клинические проявления заболевания описаны в главе «Системные васкулиты».

Здесь же следует подчеркнуть, что у 80% больных имеется поражение кожи по типу пальпируемой геморрагической пурпуры, язв и некрозов (Е. Л. Насонов, Т. В. Бекетова, 1999), причем пальпируемую пурпуру даже можно считать классическим проявлением заболевания. Кровохарканье, легочные геморрагии наблюдаются при микроскопическом полиангиите у 23–32% больных, а носовые кровотечения — в 6–15% случаев (Serra, 1984; Savage, 1985).

В затруднительных для диагностики случаях необходимо производить биопсию кожно-мышечного лоскута. В биоптате определяются признаки воспалительно-некротических изменений со стороны мелких сосудов (артериол, капилляров, венул), наблюдается экстравазация эритроцитов в воспаленную дерму. Характерно также обнаружение в крови п-антинейтрофильных цитоплазматических антител, специфичных к миелопероксидазе.

Лейкоцитокластический васкулит

Лейкоцитокластический васкулит — это изолированный кожный Лейкоцитокластический ангиит без системного васкулита или гломерулонефрита, т.е. без вовлечения сосудов других органов (Н. П. Шилкина, А. А. Баранов, 1999). Гистологически выявляется поражение сосудов подсосочкового слоя дермы. В стенках капилляров, венул и в периваскулярной ткани развивается воспалительная реакция в виде некротизирующего васкулита с фибриноидной деструкцией.

Происходит также выраженная инфильтрация сосудистой стенки нейтрофильными лейкоцитами и лейкоцитокластами — фрагментами ядер распадающихся лейкоцитов.

Заболевание проявляется появлением на коже небольших эритематозных и геморрагических пятен. Геморрагическая сыпь обычно носит распространенный характер и располагается преимущественно на верхних и нижних конечностях, реже — на лице и слизистых оболочках. Заболевание у большинства больных возникает остро, нередко после обострения очаговой носоглоточной инфекции. Общее состояние больных существенно не страдает, однако при распространенной форме за-

болевания могут отмечаться слабость, повышение температуры тела, полиартралгии.

При постановке диагноза **лейкоцитокластического васкулита** следует учитывать характерные кожные проявления, отсутствие поражения внутренних органов, удовлетворительное общее состояние больных, связь развития кожных изменений с обострением хронической фокальной инфекции, характерные проявления заболевания в кожном биоптате — инфильтрация сосудов лейкоцитами и лейкокластами.

Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха

Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха — **системный** некротизирующий васкулит, поражающий преимущественно мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), характеризующийся развитием в пораженных сосудах иммунокомплексного воспаления с **IgA-иммунными** депозитами.

Заболевание описано Schonlein в 1837 г. и Henoch в 1874 г.

Геморрагический васкулит — наиболее часто встречающаяся форма системного васкулита. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но наиболее часто у детей 5–14 лет. По данным Stewart и соавт. (1988), геморрагический васкулит встречается с частотой 13,5 на 100000 детей, а по данным А. В. Мазурина (1996) — 23–25 на 10 000 детей.

Этиология

В настоящее время обсуждается этиологическая роль следующих факторов:

- инфекционный фактор. Известно, что развитию геморрагического васкулита в 60–80% случаев предшествует инфекция верхних дыхательных путей. В развитии геморрагического васкулита предполагается роль различных микроорганизмов — стрептококка, **микоплазмы**, иерсиний, легионелл, вирусов Эпштейна-Барра и гепатита В, аденовирусов, **респираторно-синцитиального вируса**, **цитомегаловируса** и др. Довольно часто заболевание развивается после обострения хронической носоглоточной инфекции;
- предшествующий заболеванию прием определенных лекарственных веществ (пенициллина, ампициллина, эритромицина, сульфаниламидных препаратов, некоторых антиаритмических и других лекарственных средств);
- применение различных вакцин и сывороток;
- укусы насекомых (пчел, ос и др.);
- прием определенных продуктов (яиц, молочных продуктов, рыбы, шоколада, клубники, земляники, цитрусовых и др.). Указанные продукты нередко бывают причиной пищевой аллергии и могут также спровоцировать развитие геморрагического васкулита.

Возможно также сочетанное воздействие различных этиологических факторов. Иногда геморрагический васкулит осложняет течение других болезней (цирроза печени, ревматоидного артрита, аутоиммунного гепатита, злокачественных заболеваний и др.).

Однако достаточно часто геморрагический **васкулит** развивается без всякой видимой **причины**.

Патогенез

В основе патогенеза геморрагического **васкулита** лежит **иммунокомплексное** некротизирующее воспаление сосудов микроциркуляторного русла (артериол, капилляров, венул) кожи и внутренних органов. Комплексы антиген-антитело откладываются в мелких сосудах и локально активируют систему комплемента. Методом **иммуофлюоресцентной** микроскопии установлено, что при геморрагическом **васкулите** в сосудах кожи и в клубочках почек в составе иммунных комплексов откладывается **IgA**, обнаружен также **C3-компонент** комплемента.

В результате активации системы комплемента образуется **мембраноатакующий** белковый комплекс **C5—C9**. Этот **мембраноатакующий** комплекс пронизывает двойной **липидный** слой клеточных мембран, формирует трансмембранный канал и приводит к осмотическому лизису **эндотелиальных** клеток. Кроме того, при активации системы комплемента высвобождаются **хемотаксические** факторы для **полиморфноядерных** лейкоцитов, выделяющих в свою очередь большое количество **лизосомальных ферментов** и усугубляющих повреждение сосудистой стенки.

В результате повреждения эндотелия сосудов обнажаются **коллагеновые** волокна, что способствует активации фактора Хагемана и адгезии тромбоцитов к поверхности субэндотелия, запускается механизм свертывания крови. В сосудах наблюдается образование **фибриновых** депозитов, **тромбоцитарных** агрегатов, резко ухудшается реология крови, усиливается агрегация **тромбоцитов**, эритроцитов, развивается диссеминированное **внутрисосудистое** свертывание крови. Повышенная проницаемость сосудов, тромбозы с последующим истощением **антикоагулянтного звена** (прежде всего **антитромбина-III**) и **тромбоцитопенией** потребления, разрывы капилляров приводят к развитию геморрагического синдрома.

Выраженность иммунного воспалительного процесса в сосудах при геморрагическом **васкулите** зависит от особенностей генетического контроля иммунного ответа. Нередко обнаруживается структурное сходство инфекционного антигена и антигена системы **гистосовместимости**, что может способствовать **персистированию** антигена и усугублению его повреждающего действия на сосудистую стенку. У больных геморрагическим **васкулитом** часто встречаются **гаплотипы HLA-B8, B18, BW35**. При вовлечении почек в патологический процесс чаще всего наблюдается экспрессия **гаплотипов HLA-B8 и HLA-BW35**. При тяжело протекающих формах геморрагического **васкулита** и развитии **гломерулонефрита** большое патогенетическое значение приобретают аутоиммунные механизмы, причем в качестве **аутоантигена** выступают компоненты стенки поврежденного сосуда, в частности, **эндотелиальные** клетки.

Развитию аутоиммунных процессов способствует врожденный или приобретенный дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов. Это приводит к **растормаживанию Т-лимфоцитов-хелперов** и к стимуля-

ции В-лимфоцитов, следствием чего является интенсивный синтез антител.

При геморрагическом **васкулите** нарушен механизм удаления иммунных комплексов фагоцитами в силу следующих причин. Первая причина — это чрезмерное образование циркулирующих иммунных комплексов вследствие постоянного поступления в кровь антигенов экзогенного или эндогенного происхождения, вызывающих образование большого количества антител и иммунных комплексов. Постоянная гиперпродукция циркулирующих иммунных комплексов повышает способность фагоцитов их элиминировать. Большое количество циркулирующих иммунных комплексов в крови коррелирует с генерализованным течением геморрагического **васкулита**.

Вторая причина нарушения удаления иммунных комплексов — это их малые размеры. Известно, что для того, чтобы циркулирующие иммунные **комплексы** подвергались фагоцитозу, они должны иметь размеры более 0,4 мкм в диаметре. При избытке антител формируются иммунные комплексы больших размеров, которые быстро фагоцитируются и удаляются. При избытке антигенов формируются иммунные комплексы малых размеров, они в недостаточной мере подвергаются фагоцитозу и элиминации, долго циркулируют в крови и оседают в различных тканях, благодаря чему процесс принимает **диссеминированный** характер.

Длительность циркуляции иммунных комплексов и интенсивность их элиминации зависит от состояния фагоцитарной системы больного и от метаболической активности фагоцитов. У больных геморрагическим **васкулитом** обычно фагоцитарная активность **нейтрофилов** и макрофагов снижена.

В последующие годы сообщается о большой роли активации перекисного окисления липидов и повреждающем действии на сосуды свободно-радикальных соединений.

Патогенез геморрагического васкулита представлен на рис. 11.

Патоморфология

В воспалительный процесс вовлекаются в первую очередь капилляры, а также венулы и **артериолы**. При **электонно-микроскопическом** исследовании стенки пораженных сосудов обнаруживается дезинтеграция ее компонентов, эндотелий и окружающая его **базальная мембрана** отслаиваются от подлежащей ткани, возможна полная отслойка эндотелия (А. В. Мазурин, 1996). Меняется форма ядра **эндотелиоцитов**, она становится фестончатой, грубо деформированной. **Выявляются** значительно выраженные дистрофические изменения в клетках других оболочек сосудов **микроциркуляторного** русла.

Мелкие сосуды окружены воспалительным экссудатом, содержащим преимущественно **нейтрофильные** лейкоциты и в меньшем количестве — **эозинофилы**, эритроциты. Вокруг пораженных сосудов скапливаются остатки ядерного вещества, наблюдается отек **коллагеновых** волокон.

С помощью **иммунофлюоресцентного** метода в пораженных сосудах кожи, почек, других органов обнаруживаются иммунные комп-

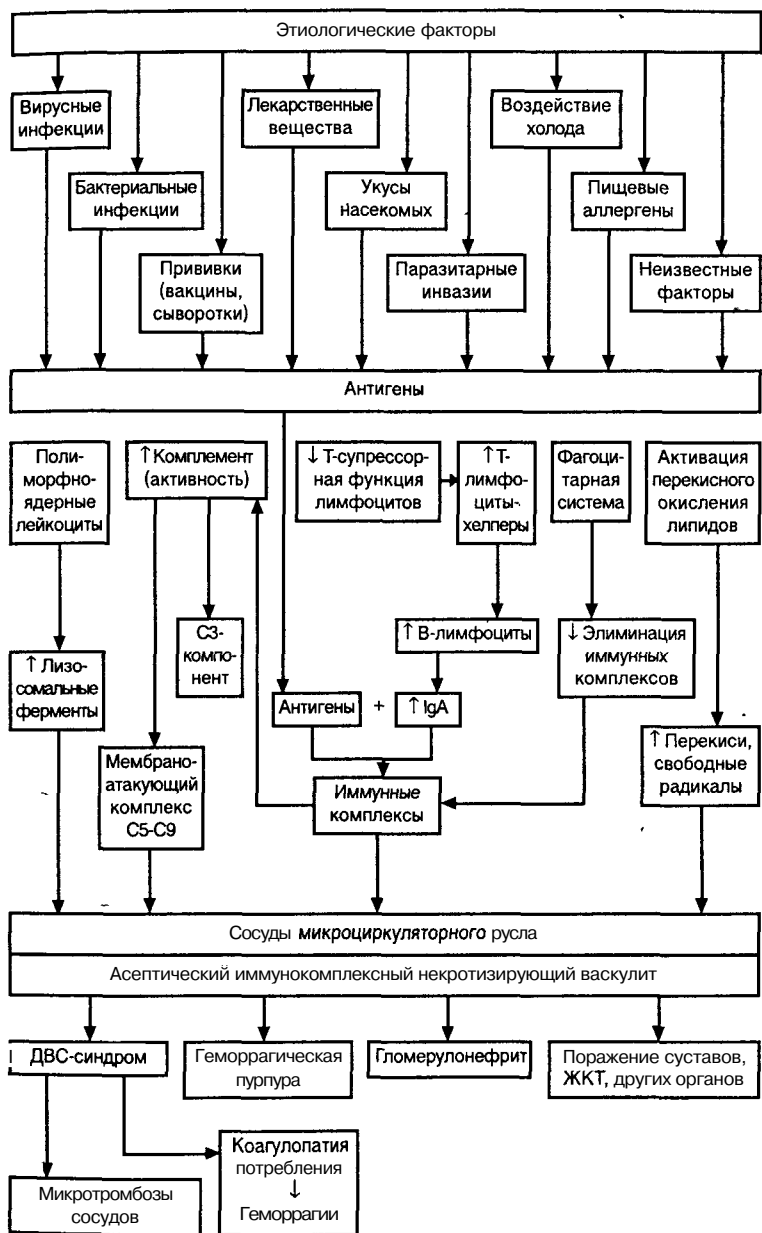


Рис. 11. Схема патогенеза геморрагического васкулита.

лексы, содержащие IgA (реже IgM, G), C3-компонент комплемента, фибриноген.

Чрезвычайно характерно поражение почек по типу гломерулонефрита с отложением в сосудах почек IgA. При тяжелом течении гломерулонефрита возможно формирование в клубочках полулуний и развитие некротизирующего ангиита.

Клиническая картина

Геморрагический васкулит чаще всего начинается остро, реже наблюдается медленное, постепенное начало. Субъективные проявления заболевания могут быть разнообразными. Больные жалуются на общую слабость, повышение температуры тела, боли в крупных суставах, боли в животе, диспептические явления (тошноту, реже — рвоту, снижение аппетита), появление на коже геморрагической сыпи. Следует отметить, что субъективные проявления не у всех больных одинаково выражены, интенсивность их различна в зависимости от клинической формы заболевания. Однако кожные проявления имеются практически у всех больных.

Поражение кожи

Кожный синдром — важнейший диагностический критерий заболевания, наблюдающийся практически у всех больных в разные периоды заболевания и, как правило, в половине случаев в начале болезни. Формы заболевания, при которых в дебюте отсутствует поражение кожи, очень сложны для диагностики.

В типичных случаях появляется пальпируемая симметричная геморрагическая петехиальная сыпь или пятнисто-папулезная сыпь, которая может сочетаться с эритематозными пятнами, папулами, пузырьками. Довольно часто наблюдаются некротические изменения кожи. Пурпура не исчезает при надавливании. Геморрагическая сыпь часто сопровождается кожным зудом.

В начале заболевания сыпь появляется в области дистальных отделов нижних конечностей, затем постепенно распространяется на бедра, ягодицы, сгибательные поверхности лучезапястных и локтевых суставов. Характерно усиление сыпи после пребывания в вертикальном положении. Значительно реже сыпь локализуется в области верхних конечностей.

Через несколько дней выраженность геморрагической пурпуры постепенно уменьшается. Она подвергается обратному развитию, проходя последовательно следующие этапы: вначале сыпь бледнеет, становится багровой, затем коричневатой, затем появляются пигментные пятна, которые постепенно исчезают. Следует отметить, что нередко пятна остаются на 2–3 месяца и дольше, хотя интенсивность пигментации все-таки прогрессивно уменьшается.

При наличии некротического компонента сыпи образуются корочки, после отторжения которых могут длительное время сохраняться маленькие рубчики и пигментные пятна, в последующем исчезающие

У многих больных появление геморрагической сыпи сопровождается отеками волосистой части головы, губ, век, тыльной поверхности кистей и стоп, промежности, половых органов.

Поражение костно-мышечной системы

Миалгии различной локализации наблюдаются почти у всех больных и, как правило, не сопровождаются какими-либо объективными проявлениями.

Характерным признаком геморрагического васкулита является вовлечение суставов. Это наблюдается чаще у взрослых, чем у детей. Наиболее характерно поражение крупных суставов нижних конечностей (коленных, голеностопных), реже вовлекаются суставы верхних конечностей (локтевые, лучезапястные). Одновременно поражается несколько суставов, нередко наблюдается симметричное вовлечение суставов. Суставной синдром проявляется **артралгиями, полиартралгиями** или артритом (полиартритом) с объективными признаками воспаления суставов — припухлостью или выраженной отечностью (в связи с отеком и нарушениями микроциркуляции **периартикулярных тканей**), гиперемией кожи, ограничением функции, возможен выпот в полость сустава. Как правило, мигрирующие **полиартралгии** или явления олигоартрита появляются одновременно с геморрагической сыпью на коже, однако в $\frac{1}{4}$ случаев они могут предшествовать появлению кожных признаков заболевания.

Длительность суставного синдрома, как правило, не превышает 7–10 дней. У всех больных изменения со стороны суставов проходят бесследно.

Поражение желудочно-кишечного тракта

Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдается приблизительно в 60–65% случаев и проявляется спастическими болями в различных отделах живота, тошнотой, рвотой (нередко кровавой), у некоторых больных — симптоматикой желудочно-кишечного кровотечения.

Острые боли в животе обусловлены отеком стенки тонкого кишечника, желудка, **12-перстной кишки**, воспалительными изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, отложением **IgA** в капиллярах, кровоизлияниями в подслизистом слое, брыжейке, брюшине.

Нередко у больных тяжелой формой геморрагического васкулита наблюдается желудочное или кишечное кровотечение. Они обусловлены острыми эрозиями или язвами желудка, **12-перстной кишки**, кишечника. Желудочное кровотечение проявляется кровавой рвотой (рвотные массы цвета «кофейной гущи»), меленой, кишечное — примесями алой крови в каловых массах (стул в виде «малинового желе»).

При тяжелом желудочно-кишечном кровотечении возможно значительное падение артериального давления, тахикардия, пульс становится нитевидным, больной покрывается холодным потом.

Однако, следует отметить, что тяжелые геморрагические осложнения наблюдаются не более, чем в 5% случаев, а у половины больных кровотечения выражены умеренно и наблюдаются эпизодически.

Редко (у 2-3% больных) возникают инвагинации кишечника, кишечная непроходимость, инфаркт и перфорация кишечника.

Обычно абдоминальный синдром развивается одновременно с геморрагическими кожными высыпаниями, что, разумеется, облегчает диагностику желудочно-кишечных проявлений геморрагического васкулита. В тех случаях, когда абдоминальный синдром не сочетается с кожными проявлениями, но имеется симптоматика раздражения брюшины, возможны диагностические ошибки (неправильная диагностика «острого живота») и необоснованные оперативные вмешательства. Абдоминальный синдром при геморрагическом васкулите необходимо всегда дифференцировать с аппендицитом, острой кишечной непроходимостью, болезнью Крона, перфорацией язвы желудка и 12-перстной кишки, дивертикулитом. Симптоматика этих заболеваний описана в I-м томе руководства «Диагностика болезней внутренних органов».

Следует подчеркнуть, что в некоторых случаях (развитие непроходимости и инвагинации кишок, некроза стенки и прободения кишечника) становится обоснованной диагностическая лапаротомия.

Поражение почек

Частота поражения почек при геморрагическом васкулите колеблется от 30 до 60%. У большинства больных симптоматика вовлечения почек в патологический процесс появляется через 1-3 недели после начала заболевания и появления геморрагической пурпуры. Значительно реже почечный синдром предшествует появлению кожных изменений. Иногда симптоматика поражения почек возникает лишь после исчезновения других проявлений болезни или при рецидиве кожной геморрагической пурпуры.

Поражение почек при геморрагическом васкулите является наиболее серьезным осложнением, так как может привести к развитию острой или хронической почечной недостаточности. Следует обратить внимание на то, что тяжесть почечной патологии не всегда соответствует выраженности остальной клинической симптоматики, в частности, кожного синдрома.

Морфологические изменения в почках соответствуют гломерулонефриту. При геморрагическом васкулите выделяют 4 основных морфологических типа гломерулонефрита (Е. Л. Насонов, А. А. Баранов, Н. П. Шилкина, 1999): мезангиальный (очаговый и сегментарный), диффузный пролиферативный эндокапиллярный и эндо- и экстракапиллярный. При электронной микроскопии в мезангии, субэндотелии, субэпителии, клубочках почек обнаруживаются депозиты, содержащие IgA, C3-компонент комплемента, фибрин. Возможно развитие тяжелого экстракапиллярного гломерулонефрита с «полулуниями».

Поражение почек клинически может протекать по типу острого (чаще) или подострого, хронического (реже) гломерулонефрита. Основными клиническими признаками поражения почек являются микро- или макрогематурия, сочетающаяся с умеренной протеинурией, цилиндрурией. Возможно развитие экстраренальной симптоматики: отеков, артериаль-

ной **гипертензии**, **нефротического** синдрома. При осложнении **гломерулонефрита** острой почечной недостаточностью наступает **олигоанурия**, развивается азотемия (повышение в крови остаточного азота, мочевины, **креатинина**). У части больных детей геморрагический **васкулит** приводит к развитию хронического **гломерулонефрита**, который во взрослом состоянии осложняется хронической почечной недостаточностью.

Установлено, что клинические особенности **гломерулонефрита** коррелируют с морфологическими вариантами. У больных с изолированной микрогематурией обычно имеется **мезангиальный** **гломерулонефрит**, при гематурии в сочетании с протеинурией — **экстракапиллярный** **нефрит** с «**полулуниями**». Этот же морфологический вариант, но с большим количеством «**полулуний**», лежит в основе быстро прогрессирующего **гломерулонефрита**. При **нефротическом** синдроме и прогрессирующем хроническом поражении почек обычно имеется выраженный диффузный **эндокапиллярный** **гломерулонефрит**.

Поражение легких

Легкие при геморрагическом **васкулите** поражаются редко. Может быть кровохарканье, реже — значительное легочное кровотечение. В основе этих проявлений лежит поражение **альвеоларно-капиллярной** мембраны иммунными комплексами.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Изменения сердечно-сосудистой системы при геморрагическом **васкулите** незаконномерны, наблюдаются редко и неспецифичны. У больных могут быть аритмии (чаще **экстрасистолия**), приглушение тонов сердца, реже — небольшое расширение левой границы сердца, признаки диффузных изменений на ЭКГ (снижение амплитуды зубца Т в нескольких грудных отведениях). Изменения сердечно-сосудистой системы обычно наблюдаются при максимальной активности заболевания и полностью обратимы.

Поражение нервной системы

Патологические изменения со стороны центральной и периферической нервной системы обычно выражены незначительно и наблюдаются редко. Больные могут жаловаться на головную боль, раздражительность, дети часто бывают плаксивы, эмоционально лабильны. При высокой активности патологического процесса может наблюдаться **менингоэнцефалит**, судорожный синдром, симптомы поражения черепно-мозговых нервов, **полинейропатия**, **внутричерепальные** кровоизлияния, **субдуральные** гематомы. Указанные неврологические проявления обусловлены поражением сосудов мозга.

Поражение других органов

В редких случаях при геморрагическом **васкулите** отмечаются **гепатоспленомегалия**, **лимфаденопатия**, реактивное поражение поджелудочной железы, кровоизлияния в яички.

Течение

В зависимости от выраженности клинических проявлений различают три степени тяжести заболевания.

Г. А. Лыскина и соавт. (2000) характеризует тяжесть течения геморрагического васкулита следующим образом.

Легкая степень. При легкой степени геморрагического васкулита общее состояние больных удовлетворительное, кожные высыпания **необильные**, возможны **артралгии**.

Средняя степень тяжести имеет следующие клинические проявления: общее состояние средней тяжести, обильные кожные высыпания (геморрагическая пурпура), наблюдаются артралгии, артрит (полиартрит), периодические боли в животе, микрогематурия и небольшая **протеинурия** (следы белка в моче).

Тяжелая степень характеризуется общим тяжелым состоянием, обильной геморрагической сыпью (сыпь сливная, часто с множественными очагами **некрозов**), рецидивирующими **ангионевротическими** отеками, упорными болями в животе и желудочно-кишечными кровотечениями, макрогематурией, развитием **нефротического** синдрома, острой почечной недостаточностью.

В зависимости от продолжительности заболевания различают *острое* течение (до 2 мес.), *затяжное* (до 6 мес.), *хроническое* (рецидивирующее). Описано также редко встречающееся молниеносное течение заболевания.

Клинические формы геморрагического васкулита

Принято выделять следующие клинические формы геморрагического васкулита:

- простая (изолированная кожная пурпура, кожная форма, **purpura simplex**), в том числе некротическая;
- суставная (**кожно-суставная**);
- абдоминальная и **кожно-абдоминальная**;
- почечная и **кожно-почечная** (в том числе **снефротическим** синдромом);
- смешанные формы (**кожно-суставно-абдоминальная, кожно-абдоминально-почечная, кожно-суставно-почечная**);
- форма с криоглобулинемией, синдромом Рейно, Холодовыми отеками, крапивницей (выделена З. С. Баркаганом, 1988);
- с поражением других органов.

Изолированная кожная форма (кожная пурпура)

Встречается наиболее часто, в тяжелых случаях геморрагическая сыпь осложняется некрозами и покрывается корочками (некротическая кожная форма).

Суставная форма

Вариант заболевания, при котором на первый план в клинической картине выступает суставной синдром. Как правило, поражение суга-

ВОВ сочетается с кожными изменениями (**кожно-суставная форма**), но нередко суставной синдром предшествует появлению кожной сыпи.

Почечная форма

Характеризуется преобладанием в клинической картине заболевания поражения почек в виде гломерулонефрита (острого, быстро прогрессирующего, хронического), который может осложниться развитием нефротического синдрома и почечной недостаточности. Как правило, поражение почек сочетается с поражением кожи (**кожно-почечная форма**), нередко геморрагическая пурпура может неоднократно рецидивировать на фоне гломерулонефрита.

Абдоминальная форма

Проявляется в первую очередь абдоминальным синдромом (боли в животе, желудочно-кишечные кровотечения, острые эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта, инвагинация кишечника), при этом обычно также имеются кожные проявления заболевания (абдоминально-кожная форма).

Смешанная форма

Характеризуется сочетанием в клинической картине заболевания проявлений различных клинических форм.

Форма с криоглобулинемией, Холодовыми отеками, холодовой крапивницей

В основе этой формы лежит появление Холодовых антител, клиническая симптоматика заболевания проявляется под воздействием охлаждения, при озноблении. По мнению З. С. Баркагана (1988) эта форма должна **быть** выделена особо.

О криоглобулинемических васкулитах см. далее в соответствующем разделе.

Степени активности

А. В. Папаян (1998) предлагает выделять 3 степени активности патологического процесса при **геморрагическом васкулите**.

I степень (минимальная). Состояние больного удовлетворительное, температура тела нормальная или **субфебрильная**. Кожный геморрагический синдром выражен слабо, абдоминальный синдром отсутствует, могут быть **артралгии**. Нет симптомов поражения внутренних органов, изменения в периферической крови отсутствуют или минимальны (возможно увеличение СОЭ до 20 мм/ч).

II степень (умеренная). Состояние средней тяжести, температура тела субфебрильная, высыпания на коже обильные, имеются проявления суставного и абдоминального синдромов.

Отмечаются изменения в периферической крови: количество лейкоцитов $10 \times 10^9/\text{л}$ и выше, имеется **нейтрофилез**, **эозинофилия**, СОЭ увеличена от 20 до 40 мм/ч.

III степень (выраженная). Общее состояние больных тяжелое. Геморрагическая кожная сыпь носит сливной характер с выраженными некрозами кожи. Имеется симптоматика поражения почек, абдоминальный и суставной синдромы четко выражены. Резко изменены лабораторные показатели, СОЭ, как правило, выше 40 мм/ч.

Классификация геморрагического васкулита

Общепринятой классификации геморрагического синдрома нет. Наибольшее признание получили классификации З. С. Баркагана (1988), А. С. Калининко (1996), А. В. Мазурина (1996), Г. А. Лыскина и соавт. (2000). Они достаточно близки. Авторы всех классификаций выделяют клинические формы, степени тяжести и активности, варианты течения, осложнения (табл. 15).

Табл. 15. Классификация геморрагического васкулита

Клинические формы	Степень тяжести	Варианты течения	Степень активности	Осложнения
Простая кожная	Легкая	Молниеносное Острое течение Затяжное течение Рецидивирующее Хроническое	Минимальная	Кишечная
Некротическая кожная	Средняя		Умеренная	непроходимость,
Суставная (кожно-суставная)	Тяжелая		Выраженная	перфорация язв желудка и кишечника, перитонит, панкреатит
Абдоминальная (кожно-абдоминальная)				ДВС-синдром с тромбоцитопенией, коагулопатией потребления
Почечная (кожно-почечная)				Постгеморрагическая анемия
С криоглобулинемией				Тромбозы и инфаркты в органах, церебральные расстройства, невриты
Смешанная				

Лабораторные данные

1. Общий анализ периферической крови. Характерны лейкоцитоз, главным образом, за счет увеличения количества **нейтрофильных** лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ. У многих больных отмечаются также увеличение количества **эозинофилов** и тромбоцитов. При массивных **геморрагиях** и поражении почек развивается анемия. Увеличенная СОЭ и лейкоцитоз, как правило, коррелируют с активностью патологического процесса.

2. Общий анализ мочи. При почечной форме заболевания обнаруживается **протеинурия, цилиндрурия**, микро- или макрогематурия. При развитии хронического гломерулонефрита снижается концентрационная способность почек, уменьшается плотность мочи, в пробе по Зимницкому обнаруживаются **гипо- и изостенурия**.

3. *Биохимический анализ крови.* Обнаруживается повышение содержания **силовых кислот**, фибриногена, гаптоглобина, α_2 - и γ -глобулинов. Величины названных показателей коррелируют с активностью патологического процесса. При развитии острой или хронической почечной недостаточности у больных с почечной формой заболевания повышается содержание мочевины и креатинина. При часто повторяющихся желудочно-кишечных кровотечениях возможно снижение содержания железа.

4. *Иммунологический анализ крови.* Может развиваться умеренная **лимфоцитопения** за счет снижения количества Т-лимфоцитов (в первую очередь **Т-лимфоцитов-супрессоров**). Характерны изменения уровня иммуноглобулинов: увеличение концентрации **IgA**, наряду с этим может быть повышено содержание **IgM** и **IgG** (реже). Наиболее характерным иммунологическим сдвигом является повышение уровня **IgA** и обнаружение большого количества циркулирующих иммунных комплексов. У 30–40% больных определяется ревматоидный фактор. При криоглобулинемической форме геморрагического васкулита в сыворотке крови выявляются **криоглобулины** (холодовые антитела) (см. раздел «Эссенциальный криоглобулинемический васкулит»).

По данным Е. Л. Насонова и соавт. (1999), у 40% больных геморрагическим васкулитом выявляются антитела к кардиолипину (антифосфолипидные антитела — подробно см. в главе «Антифосфолипидный синдром» — II том руководства «Диагностика болезней внутренних органов»), причем чаще они определяются у больных с поражением почек и желудочно-кишечного тракта. У 15% больных геморрагическим васкулитом могут обнаруживаться **антиэндотелиальные антитела** с помощью **иммуноферментного метода**.

В последние годы появились сообщения о повышении уровня **неоптерина** в сыворотке крови при системных васкулитах. Неоптерин является маркером активации клеточного иммунитета, в частности, активации моноцитов и макрофагов под влиянием интерферона- γ . Моноциты и макрофаги являются основным источником неоптерина, однако клетки эндотелия также способны, хотя и в меньшей степени, синтезировать это вещество. По данным Е. Л. Насонова и соавт. (1999), увеличение концентрации неоптерина в крови наблюдается у 25% больных геморрагическим васкулитом. Наиболее высокие уровни неоптерина наблюдаются при почечной форме заболевания и коррелируют с величиной СОЭ.

5. *Определение содержания в крови маркеров активации или повреждения эндотелиальных клеток.*

Антиген фактора фон Виллебранда (ФВ:А₂).

Как указывалось ранее, фактор фон Виллебранда — **мультимерный гликопротеин**, присутствующий в плазме, мегакариocyтах, в α -гранулах тромбоцитов и в тельцах **Weibel-Palade** эндотелиальных клеток (цит.. Е. Л. Насонов и соавт., 1999).

Фактор фон Виллебранда обеспечивает адгезию тромбоцитов к субэндотелию, агрегацию тромбоцитов и гемостаз в случае повреждения

эндотелиального слоя сосудов. Установлено увеличение высвобождения фактора фон Виллебранда в ответ на механическую травму, воздействие мембраноатакующего комплекса комплемента, различных токсических веществ, интерлейкина-1, интерферона- γ , тромбина, фибрина. В настоящее время разработаны иммуноферментные методы определения в крови антигенного компонента фактора фон Виллебранда (ФВ:Аг). Повышение уровня ФВ:Аг обнаружено у больных с воспалительными и невоспалительными заболеваниями сосудов. Предполагается, что основной причиной повышения в крови ФВ:Аг является деструкция эндотелиальных клеток и субэндотелия. Повышение содержания в плазме крови ФВ:Аг наблюдается у 46–50% больных геморрагическим васкулитом, свидетельствует о повреждении эндотелия при этом варианте системного васкулита и чаще встречается при поражении почек, желудочно-кишечного тракта.

Тромбомодулин.

Тромбомодулин является гликопротеином, который экспрессируется на мембране эндотелиальных клеток и выполняет роль клеточного рецептора для тромбина. Тромбомодулин участвует в тромбозависимой активации протеина С, предотвращает опосредованное тромбином расщепление фибриногена, активацию тромбоцитов, фактором V, XIII, а также инактивацию белка S. Тромбин в комплексе с тромбомодулином становится антикоагулянтным белком, способным активировать протеин С.

Установлено, что Тромбомодулин существует в двух формах — мембранно-связанной и растворимой. Последняя форма присутствует в биологических жидкостях, и увеличение ее содержания в крови отражает повреждение клеток эндотелия. Повышение содержания в крови растворимой фракции тромбомодулина наблюдается у многих больных геморрагическим васкулитом, однако наиболее высокие уровни этого показателя в крови имеются при узелковом периартериите, гигантоклеточном артериите, системной красной волчанке.

Ангиотензинпревращающий фермент.

Ангиотензинпревращающий фермент участвует в превращении ангиотензина I в ангиотензин-II. Основным местом синтеза ангиотензинпревращающего фермента являются эндотелиальные клетки, особенно сосудов легких. Предполагается, что повышение содержания в крови ангиотензинпревращающего фермента отражает повреждение эндотелиальных клеток.

Обнаружено значительное снижение уровня ангиотензинпревращающего фермента в крови у больных геморрагическим васкулитом в активной фазе заболевания и увеличение — в фазе ремиссии (Lombardi, 1994).

Протеины С и S.

Белок С — гликопротеид с молекулярной массой 62 кД, синтезируется в гепатоцитах и циркулирует в крови в неактивном состоянии. Активация протеина С происходит на поверхности эндотелиоцитов под влиянием тромбин-тромбомодулинового комплекса.

Белок S имеет молекулярную массу около 69 кД, синтезируется эндотелиоцитами и циркулирует в крови в свободной и связанной формах. Белки S и С являются первичными антикоагулянтами. Белок С в присутствии белка S, мембранных фосфолипидов ингибируют факторы свертывания V и VIII.

При геморрагическом васкулите может наблюдаться снижение в плазме крови уровня протеинов С и S, что отражает Повреждение эндотелия. Не исключено, что нарушение синтеза протеина S может быть обусловлено антифосфолипидными антителами, которые взаимодействуют с эндотелиоцитами и подавляют его синтез.

6. Исследование системы гемостаза.

В период разгара заболевания у больных, как правило, наблюдаются признаки повышения свертываемости крови — укорочение времени свертываемости и длительности кровотечения; уменьшение времени рекальцификации плазмы и толерантности плазмы к гепарину; увеличение содержания фибриногена в плазме крови; повышение количества тромбоцитов и увеличение их адгезивно-агрегационной способности; угнетение фибринолитической активности. Одновременно снижается содержание в крови антитромбина III, определяются в повышенном количестве продукты деградации фибриногена и растворимые фибрин-мономерные комплексы, что чрезвычайно характерно для ДВС-синдрома. Развитие ДВС-синдрома является важнейшей особенностью геморрагического васкулита. Указанные изменения системы гемостаза характерны для гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома, в последующем возможно развитие тромбоцитопении и коагулопатии потребления и повышение фибринолитической активности крови, показатели свертывающей активности крови понижаются, возможно развитие геморрагического синдрома (гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома).

Инструментальные исследования

Фиброзофагогастроскопия обычно производится при клинических признаках поражения желудочно-кишечного тракта. Может наблюдаться отек и гиперемия слизистой оболочки пищевода; отек, гиперемия, точечные и сливающиеся геморрагии слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки; множественные эрозии, иногда острые язвы в гастродуоденальной зоне.

Колоноскопия выявляет резко выраженную отечность, гиперемию слизистой оболочки толстой кишки с точечными кровоизлияниями и эрозиями.

ЭКГ— изменения наблюдаются нечасто, может быть снижение зубца Т в некоторых грудных отведениях, иногда экстрасистолическая аритмия. Как правило, изменения ЭКГ быстро исчезают после начала лечения заболевания.

Диагноз

Диагноз геморрагического васкулита основывается прежде всего на типичных клинических проявлениях: геморрагическая пальпируемая

пурпура, симметрично расположенная; суставной **синдром** (полиартралгии, переходящий полиартрит); абдоминальный синдром (боли в животе, кровавая рвота, кровавая диарея); лабораторные данные (микрогематурия, протеинурия, увеличение СОЭ, высокий уровень в крови IgA и ФВ-Аг, признаки ДВС-синдрома, обнаружение депозитов IgA в стенке сосудов в биоптатах).

В 1990 г. Mills, Michel, Bloch и соавт. предложили диагностические (квалификационные) критерии геморрагического васкулита (табл. 16).

Заслуживают внимания критерии диагностики геморрагического васкулита, предложенные в 1994 г. Н. П. Шилкиной, А. С. Полтыревым, Е. В. Кауфман и др. (табл. 17).

Табл. 16. *Диагностические (квалификационные) критерии геморрагического васкулита*

Критерий	Определение
1. Пальпируемая пурпура	Слегка возвышающаяся над кожей геморрагическая сыпь (обычно петехиальная или мелкопятнистая, не связанная с тромбоцитопенией)
2. Возраст моложе 20 лет	Возраст начала болезни меньше 20 лет
3. Острые боли в животе	Диффузные боли в животе, усиливающиеся после еды, или ишемия кишечника (может быть желудочное или кишечное кровотечение)
4. Обнаружение гранулоцитов в биоптатах	В биоптатах кожи, почек, в стенке артериол , венул выявляются гранулоциты

Примечание Наличие двух из приведенных 4-х критериев позволяет поставить диагноз геморрагического васкулита

Табл. 17. *Диагностические (классификационные) критерии геморрагического васкулита (Н. П. Шилкина и соавт., 1994)*

Критерий	Определение	Баллы
1 Возраст дебюта < 20 лет	Развитие симптомов болезни в возрасте до 20 лет	2
2 Пальпируемая пурпура	Слегка возвышающаяся пальпируемая геморрагическая сыпь на коже, не связанная с тромбоцитопенией	5
3 Гематурия	Обнаружение эритроцитов в моче (макро- и микрогематурия, не связанная с урологическими причинами)	3
4 Полиартралгии	Появление болей как минимум в двух периферических суставах без объективных признаков воспаления	1
5 Кишечная ангина	Диффузная боль в животе, усиливающаяся после приема пищи, или кровавая рвота	2

Примечание: Достоверный геморрагический васкулит — 7 баллов и более; вероятный — 5-6 баллов при наличии пурпуры.

Дифференциальный диагноз

Геморрагический **васкулит** необходимо дифференцировать в первую очередь с другими системными васкулитами, прежде всего поражающими мелкие и средние артерии — **гранулематозом Вегенера**, **узловым периартериитом**.

Эти **васкулиты** и критерии их диагностики подробно описаны во II-м томе руководства «Диагностика болезней внутренних органов» (с. 108–143). Следует подчеркнуть важность тщательного анализа кожных проявлений заболевания. Как указывалось ранее, для геморрагического васкулита характерна пальпируемая симметричная геморрагическая **петехиальная** или **петехиально-мелкопятнистая** сыпь, нередко с элементами некроза кожи. При узловом **периартериите** также может наблюдаться поражение кожи в виде пальпируемой **папулопетехиальной** пурпуры, однако это бывает у 25–60% больных, то есть реже, чем при геморрагическом **васкулите**. Следует учесть, что при узловом **периартериите** часто одновременно встречается сетчатое **ливедо** (оно не характерно для геморрагического васкулита). Кроме того, при узловом **периартериите** могут развиваться значительные некрозы кожи и ишемическая гангрена мягких тканей **дистальных** фаланг пальцев. Для узлового **периартериита** характерно поражение периферической нервной системы в виде **полинейропатии** (это самый частый и ранний признак заболевания). Особенно характерны для узлового **периартериита** асимметричные двигательные и чувствительные нарушения в нижних конечностях, связанные с поражением берцовых нервов и их ветвей. Основными клиническими проявлениями **нейропатий** при узловом **периартериите** являются интенсивные боли, нарушения чувствительности, парестезии, двигательные расстройства. В отличие от геморрагического васкулита для узлового **периартериита** характерно поражение сердечно-сосудистой системы (аритмии сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка, **коронариты** с развитием стенокардии и инфаркта миокарда).

Гранулематозно-некротизирующий системный васкулит Вегенера также может сопровождаться появлением пальпируемой геморрагической пурпуры с дальнейшим формированием некротических элементов. Однако, в отличие от геморрагического васкулита, для **гранулематоза** Вегенера чрезвычайно характерно поражение верхних дыхательных путей и легких. Поражение верхних дыхательных путей наблюдается у 90% больных и характеризуется упорным ринитом с гнойно-геморрагическим отделяемым, образованием язв слизистой оболочки носа, перфорацией носовой перегородки. Некротические изменения развиваются также в трахее, гортани, придаточных пазухах носа. Часто наблюдается язвенный стоматит. В 75% случаев развивается поражение легких в виде инфильтратов, которые распадаются и вызывают образование полостей.

Геморрагический васкулит следует дифференцировать с сывороточной болезнью, лекарственной аллергией, при которых также может появиться геморрагическая пурпура. Однако, в отличие от геморраги-

ческого васкулита, высыпания при этих заболеваниях ограниченные и несимметричные.

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит — системный васкулит, поражающий мелкие сосуды (капилляры, **венулы**, артериолы), характеризующийся отложением в них криоглобулинемических иммунных комплексов и сочетающийся с сывороточной криоглобулинемией.

Криоглобулины — это сывороточные иммуноглобулины, обладающие способностью образовывать преципитаты при температуре ниже 37°C.

Криоглобулины могут преципитировать в сосуды кожи и вызывать образование пальпируемой геморрагической пурпуры.

Криоглобулины делят на 3 типа в зависимости от составляющих компонентов:

- тип I (простые Криоглобулины) включает **моноклональные** иммуноглобулины одного класса (A, G или M), реже — моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов;
- тип II (смешанные Криоглобулины) состоит из одного **моноклонального** иммуноглобулина в роли антитела (обычно IgM, реже IgA или G), соединенного с поликлональным IgG. В последние годы установлено, что самым распространенным сочетанием при криоглобулинемии II типа является комплекс **моноклональный IgM + поликлональный IgG**, в котором IgM представляет собой анти-IgG;
- тип III (смешанные Криоглобулины) состоит из нескольких классов **поликлональных** иммуноглобулинов, а иногда — из неиммуноглобулиновых молекул (**фибронектин, липопротеины, С3-компонент комплемента**);

Криоглобулины I типа чаще всего встречаются при лимфопролиферативных заболеваниях.

II тип криоглобулинов относительно часто обнаруживается при хроническом **гломерулонефрите**, при хронических вирусных инфекциях.

Криоглобулинемия III типа встречается при системных заболеваниях соединительной ткани, неспецифическом язвенном колите, болезнях печени невирусной этиологии.

Смешанная Криоглобулинемия II и III типов может встречаться при различных инфекционных и аутоиммунных заболеваниях и может быть самостоятельной нозологической формой.

У 30% больных эссенциальной криоглобулинемией II или III типа развивается Эссенциальный криоглобулинемический васкулит.

Этиология

Этиология эссенциального криоглобулинемического васкулита окончательно не установлена. Наибольшее внимание как этиологическому фактору уделяется вирусу гепатита С. По данным Saeub (1994), инфицирование вирусом гепатита С установлено у 41% пациентов с эссен-

циальным криоглобулинемическим **васкулитом**, а по данным Ferri и соавт. (1994), использовавшим метод полимеразной цепной реакции для выявления РНК вируса гепатита С, — у 86% больных со смешанной криоглобулинемией.

Спередленную роль в **этиологии эссенциального криоглобулинемического васкулита** играет вирус гепатита В.

Патогенез

Патогенез заболевания заключается в отложении криоглобулинсо-державших иммунных комплексов в мелких сосудах. В составе **криопреципитатов** нередко присутствуют **моноклональный ревматоидный фактор** и **липопротеины** очень низкой и низкой плотности.

Основные клинические проявления

Эссенциальный криоглобулинемический васкулит чаще всего развивается у женщин в возрасте около 50 лет. Основные проявления заболевания наблюдаются впервые или рецидивируют после охлаждения.

Наиболее частый и характерный признак заболевания — геморрагическая пурпура. Она наблюдается у 88–100% больных. Геморрагическая пурпура представляет собой пальпируемую (возвышающуюся над кожей) **петехиальную** или мелкопятнистую незудящую сыпь, появляющуюся симметрично, чаще всего в области голеней, реже — в области живота, ягодиц. У 30% больных развиваются некрозы кожи. По мере угасания сыпи появляется пигментация кожи, которая сохраняется долгое время. У многих больных отмечается сетчатое ливедо.

Характерны также симметричные, мигрирующие **полиартралгии**, при этом чаще поражаются проксимальные **межфаланговые, пястно-фаланговые** и коленные суставы, значительно реже — голеностопные и локтевые суставы. Часто наблюдается синдром Рейно.

У большинства больных имеется **полинейропатия**, которая проявляется выраженными парестезиями, ощущением онемения в области нижних конечностей, гипестезией, может наблюдаться снижение сухожильных рефлексов.

Приблизительно у 14–40% больных развивается сухой синдром **Шегрена** (см. II том руководства «Диагностика болезней внутренних органов», с. 91), а на поздних стадиях присоединяется поражение печени (увеличение ее размеров, повышение уровня **аминотрансфераз** в крови) и почек (микрогематурия, **протеинурия**, повышение артериального давления).

В 1995 г. Tarantino и соавт. опубликовали данные об особенностях поражения почек у больных криоглобулинемией. У 50% больных отмечался изолированная протеинурия и микрогематурия, в 25% случаев имел место выраженный **нефротический синдром**. У 25% больных поражение почек носило характер резко выраженного острого гломерулонефрита, осложнившегося острой почечной недостаточностью.

Особенности течения гломерулонефрита при криоглобулинемии авторы охарактеризовали следующим образом. В 30% случаев отмечался

длительное время **персистирующий** гломерулонефрит, в 20% случаев — рецидивирующее течение **гломерулонефрита**, а у 10% больных уже через несколько лет от начала заболевания развивалась хроническая почечная недостаточность.

Причинами смерти у больных криоглобулинемией с поражением почек могут быть тяжелые **интеркуррентные** инфекции, **цереброваскулярные** и сердечно-сосудистые кризы на фоне тяжелой артериальной гипертензии.

У многих больных бывают боли в животе различного характера без строгой локализации. В редких случаях наблюдается кровохарканье, описаны отдельные случаи развития инфаркта легких.

Лабораторные данные

Наиболее характерными лабораторными изменениями являются увеличение СОЭ, повышение содержания в крови γ -глобулинов, **IgM**, обнаружение ревматоидного фактора и **криоглобулинов**. Обнаружить **криоглобулины** можно простым способом. Кровь больного берут в подогретую пробирку и оставляют ее в термостате при 37° С до образования сгустка, затем центрифугируют и полученную сыворотку инкубируют в холодильнике в течение 72 ч. При наличии в ней криоглобулинов происходит помутнение сыворотки или образование в ней геля, выпадение осадка. При помещении сыворотки в термостат при 37° С осадок растворяется, сыворотка **вновь становится** прозрачной.

Идентификация иммуноглобулинов, входящих в состав криопреципитата, производится с помощью **иммуноэлектрофореза**.

При поражении почек в моче обнаруживаются белок, эритроциты, цилиндры, при развитии почечной недостаточности в крови повышается уровень **креатинина**.

Диагноз

Диагностика **эссенциального** криоглобулинемического **васкулита** основывается на следующих положениях:

- наличие клинической симптоматики, описанной выше;
- связь появления клинических признаков болезни, в том числе геморрагической **пурпуры**, с охлаждением, озноблением;
- использование критериев диагностики **криоглобулинемии** Monti и соавт. (1995);
- исследование крови на маркеры вируса гепатита С и В;
- исключение причин вторичной криоглобулинемии.

В 1995 г. Monti и соавт. опубликовали **клинико-лабораторные** и морфологические критерии диагностики криоглобулинемического синдрома (**Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie**). Они представлены в табл. 18.

Важнейшим этапом диагностики эссенциального криоглобулинемического васкулита является исключение вторичных криоглобулинемий (табл. 19).

Табл. 18. Диагностические критерии криоглобулинемического синдрома

- 1 Наличие не менее двух признаков из триады Мельтцера (геморрагическая пурпура, слабость, артралгия)
- 2 Поражение почек, печени и наличие периферической нейропатии (позволяет оценить также степень прогрессирования васкулита)
- 3 Уровень криокрита (отношение криопреципитата к объему плазмы) более 1%, что выявляется в течение не менее 6 мес.
- 4 Положительный ревматоидный фактор в сыворотке крови
- 5 Низкий уровень С4-компонента комплемента в сыворотке крови (менее 8 мг/мл)

Табл. 19. Вторичные криоглобулинемии (Foerster, 1999)

Тип криоглобулинемии	Заболевания, вызывающие криоглобулинемию
I Простой моноклональный (тип I)	Множественная миелома Макроглобулинемия Вальденстрема Хронический лимфолейкоз Неходжкинская лимфома Болезнь тяжелых цепей
II Смешанный моноклональный (тип II)	Инфицирование вирусом гепатита С Лимфопролиферативные заболевания Аутоиммунные заболевания Кожные болезни (лейкокластический некротизирующий васкулит, кожная порфирия) Узелковый периартериит
III Смешанный поликлональный (тип III)	Вирусные инфекции (вирус гепатита В, С, А, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, болезнь Лайма) Бактериальные инфекции (бактериальный эндокардит, проказа, острый постстрептококковый гломерулонефрит; венерическая лимфогранулома; сифилис, Q-лихорадка) Грибковые инфекции (кокцидиомикоз) Паразитарные инвазии (кала-азар, токсоплазмоз, тропическая сплениомегалия, эхинококкоз, малярия, шистозомияз) Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, склеродермия, аутоиммунный тиреоидит, полимиозит, фиброзирующий альвеолит, эндомикардиальный фиброз, пузырчатка) Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха Билиарный цирроз печени (первичный) Заболевание почек (пролиферативный гломерулонефрит)

ПУРПУРА, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПАРАПРОТЕИНАМИ

Миелома и амилоидоз

У пациентов с множественной миеломой и системным амилоидозом может наблюдаться отложение в сосуды кожи легких цепей имму-

ноглобулинов. Такие сосуды становятся чрезвычайно хрупкими, и геморрагическая пурпура может легко возникать под влиянием даже небольшого физического воздействия, например, даже от шипка. Особенно легко пурпура появляется в области и в **периорбитальных** зонах. Нередко **периорбитальная** пурпура возникает после ректороманоскопии в связи с резким **натуживанием** больных, что вызывает полнокровие в области лица и шеи. Довольно часто пурпура появляется на **сгибательных** поверхностях суставов в **носогубной** области, в подмышечных впадинах, в области пупка.

Если геморрагическая пурпура обусловлена амилоидным поражением сосудов, то в кожных биоптатах депозиты амилоида легко выявляются, а при миеломе обнаруживаются депозиты легких цепей иммуноглобулинов.

О диагностике миеломной болезни и **амилоидоза** см. в соответствующих главах руководства.

Гипергаммаглобулинемическая пурпура

Гипергаммаглобулинемическая пурпура — это заболевание, характеризующееся **поликлональной гипергаммаглобулинемией** и рецидивирующей пальпируемой или непальпируемой пурпурой. Заболевание впервые описано **Вальденстромом** в 1943 г. Гипергаммаглобулинемическая пурпура чаще развивается у женщин в возрасте **30—40 лет**, но описаны случаи развития заболевания и у более молодых людей. Пурпура обычно появляется внезапно, часто ей предшествуют интенсивные физические нагрузки, физические упражнения, танцы, длительное пребывание в вертикальном положении. Появлению пурпуры способствует ношение одежды, очень плотно облегающей тело (например, **джинсов**), а также прием алкоголя. Некоторые пациенты перед появлением пурпуры ощущают боль или покалывание, жжение в том месте, где потом появится сыпь.

Гипергаммаглобулинемическая пурпура в большинстве случаев появляется в области нижних конечностей и у **75%** больных пальпируется. По данным Venuta и соавт. (1995), Oosterkamp и соавт. (1995), Гипергаммаглобулинемическая пурпура обычно сопровождается **полиартралгиями** (вовлекаются суставы, близко расположенные к месту появления пурпуры), субфебрильной лихорадкой, незначительными отеками в области стоп, нижней трети голеней. Пурпура держится около **2—10 дней**, затем исчезает, но может часто рецидивировать. Иногда рецидивы наблюдаются с частотой **2—4** в неделю, у других больных — значительно реже.

Гипергаммаглобулинемическая пурпура может быть первичной и вторичной. Вторичная пурпура наблюдается при синдроме **Шегрена**, системной красной волчанке, при других аутоиммунных и злокачественных заболеваниях. Иногда пурпура появляется за много лет до развития остальной симптоматики аутоиммунных заболеваний. Первичная Гипергаммаглобулинемическая пурпура развивается у лиц, не страдающих аутоиммунными и опухолевыми заболеваниями.

Наиболее характерные *лабораторные проявления гипергаммаглобулинемической пурпуры* — умеренная анемия, увеличение СОЭ, умеренная лейкопения, гипергаммаглобулинемия, появление ревматоидного фактора (он обнаруживается как при первичной, так и при вторичной форме заболевания). При первичной гипергаммаглобулинемической пурпуре, а также при вторичной форме, связанной с синдромом Шергена, в крови определяются *Ro-антитела*.

При биопсии кожи выявляется воспалительное поражение сосудов с инфильтрацией нейтрофилами, *мононуклеарными лейкоцитами и лейкоцитокластами*. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптатов кожи выявляется отложение иммуноглобулинов *IgM и IgG*. У большинства больных в крови определяются циркулирующие иммунные комплексы.

Криофибриногенемическая пурпура

Криофибриногены — это белки плазмы крови, образующие преципитаты при температуре ниже 37° С. Преципитаты содержат фибриноген, фибрин, *фибронектин* и другие белки плазмы крови. Криофибриногенемия может быть первичной (*эссенциальной*) и вторичной, развивающейся при злокачественных новообразованиях, воспалительных и аутоиммунных заболеваниях.

Очень часто *криофибриногенемия* протекает бессимптомно, однако у большинства больных она проявляется непереносимостью холода и появлением при охлаждении кожной геморрагической *пурпуры* (с участками некроза кожи), тяжело протекающего синдрома Рейно, гангрены в области *дистальных отделов конечностей (акральные некрозы)*. Патогенез кожных поражений заключается в образовании *фибриновых тромбов* в мелких сосудах дермы с последующей их обструкцией. В биоптатах кожи можно обнаружить наряду с *фибриновыми тромбами* сосудов скопление эозинофилов (*«эозинофильные тромбы»*) и небольшие *лимфоцитарные инфильтраты*. Для определения криофибриногена вначале получают плазму, для чего к исследуемой крови добавляют антикоагулянт ЭДТА, цитрат или оксалат, но не гепарин (при добавлении гепарина возможны ложные результаты). Далее производится центрифугирование при 37° С, после чего полученная плазма помещается в холодильник при 4° С на 72 ч. Появление преципитатов и затем последующее их растворение при помещении плазмы в термостат при 37° С указывает на наличие криофибриногена.

ПУРПУРА, АССОЦИИРОВАННАЯ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ

Пурпура может наблюдаться при ряде заболеваний кожи, в первую очередь, при васкулитах кожи.

«Ангииты (васкулиты) кожи — это группа дерматозов, в которой первоначальным и ведущим звеном клинической патоморфологичес-

кой симптоматики является неспецифическое воспаление стенок дермальных и гиподермальных кровеносных сосудов разного калибра» (О. Л. Иванов, 1999).

Существуют различные классификации васкулитов кожи.

О. Л. Иванов (1999) классифицирует васкулиты кожи следующим образом:

А. Дермальные ангииты

1 Полиморфный дермальный ангиит:

- уртикарный тип;
- геморрагический тип;
- папулонодулярный тип;
- папулонекротический тип;
- пустулезно-язвенный тип;
- некротически-язвенный тип;
- полиморфный тип.

2 Хроническая пигментная пурпура.

- петехиальный тип;
- телеангиэктатический тип;
- лихеноидный тип;
- экзематоидный тип.

Б. Дермо-гиподермальные ангииты

1 Нодозный артериит

2 Ливедо-ангиит

В. Гиподермальные ангииты

1 Узловатая эритема:

- острая;
- подострая;
- хроническая.

1 Хронический узловато-язвенный ангиит

Г. Смешанные и переходные формы.

Следует подчеркнуть, что кожные ангииты, в отличие от системных ангиитов (васкулитов) характеризуются лишь местными кожными поражениями, системные поражения внутренних органов отсутствуют. В предоставленной классификации васкулиты (ангииты) кожи подразделены на 4 группы в зависимости от глубины поражения: дермальные ангииты, дермо-гиподермальные ангииты и смешанные и переходные формы.

Дермальные ангииты

В этом разделе излагается клиническая симптоматика отдельных форм васкулитов кожи, проявляющихся геморрагическими кожными сыпями.

Геморрагический тип дермального ангиита

Фактически представляет кожную форму геморрагического васкулита, который описан выше.

Хроническая пигментная пурпура

Группа заболеваний, относящихся к **дермальному ангииту** и характеризующихся появлением красновато-коричневой пигментации кожи (вследствие отложения гемосидерина), связанной с перенесенной геморрагической пурпурой **или петехиальной сыпью**.

В настоящее время выделяют следующие клинические типы хронической пигментной пурпуры.

Стойкая прогрессирующая пигментная пурпура Шамберга (прогрессирующий пигментный дерматоз Шамберга)

Петехиальный тип дермального ангиита. Он характеризуется появлением геморрагической сыпи в виде множества **петехий** с исходом в последующем в стойкие буровато-желтые пятна различной величины и очертаний. Появление пятен обусловлено отложением в коже пигмента гемосидерина. Пигментные пятна чаще всего расположены на нижних конечностях, не сопровождаются субъективными ощущениями. Заболевание наблюдается преимущественно у мужчин молодого и среднего возраста. Течение болезни благоприятное.

Кольцевидная пурпура Майокки (телеангиэктатическая пурпура Майокки)

Характеризуется появлением на голенях, бедрах, ягодицах, реже — на предплечьях своеобразных пятен-медальонов (колец) красновато-коричневого цвета размерами от 0.5 до 2 см. Центральная зона пятен состоит из мелких **телеангиэктазий** (на фоне слегка **атрофичной** кожи), а периферическая — представлена **петехиальной сыпью**.

Пигментный пурпурозный лихеноидный ангиодермит Гужеро-Блюма

Проявляется **диссеминированными** мелкими лихеноидными (с подчеркнутым рисунком кожи) блестящими узелками, сочетающимися с **петехиями**, пигментными пятнами **гемосидероза** и иногда мелкими **телеангиэктазиями**.

Экзематозный тип (экзематоидная пурпура Дукаса-Капета-Накиса)

Характеризуется появлением очагов петехий, пятен гемосидероза и наличием на пораженных участках кожи **экземоподобных** изменений (отечности, покраснения, корочек, чешуек, пузырьков, папул, кожного зуда). Отмечается сезонность появления сыпи. Сыпь держится около 2–4 недель, пигментация кожи сохраняется очень долго.

Кроме названных форм, Rees и Rodgers (1999) к пурпуре, ассоциированной с болезнями кожи, относят также **зудящую пурпуру** и «*lichen aureus*» (пурпуру в виде золотистого лишая).

Зудящая пурпура характеризуется остро появляющимися пигментными зудящими пятнами, а **пурпура в виде золотистого лишая** — как золотисто-желтые или пурпурные папулы, сливающиеся в отдельные нерегулярно расположенные пятна.

Дермально-гиподермальные ангииты

В группе *дермально-гиподермальных ангиитов* следует выделить *ливедо-ангиит*, сопровождающийся появлением пурпуры.

Ливедо-ангиит

Наблюдается чаще всего у женщин и обычно возникает в периоде полового созревания. В начале появляется стойко выраженное сетчатое ливедо: синюшные пятна различной величины и формы, которые образуют петлистую сеть преимущественно в области голеней, бедер, реже — на предплечьях, кистях, лице, туловище. Характерной особенностью ливедо является усиление его выраженности при охлаждении. В последующем, по мере увеличения длительности существования ливедо, интенсивность его увеличивается и на его фоне (преимущественно в областях тыла стоп и лодыжек, реже — в области голеней) появляется точечная или точечно-мелкопятнистая геморрагическая сыпь, иногда с некрозами, возможно образование язв. В отдельных случаях ливедо-ангиит принимает тяжелое течение, и на фоне синюшно-багровых пятен появляются болезненные узловые **уплотнения**, на месте которых в дальнейшем формируются глубокие, длительно незаживающие язвы. Эта форма заболевания сопровождается выраженной зябкостью ног, пульсирующими болями в области узлов и язв. После заживления язв остаются белесоватые рубцы с околорубцовой зоной пигментации.

При выраженной симптоматике **ливедо-ангита**, особенно при развитии язв, может отмечаться увеличение СОЭ, умеренное снижение количества эритроцитов и гемоглобина, гипергаммаглобулинемия. Провоцировать развитие ливедо-ангита могут острые респираторные заболевания, ангины, беременность, гинекологические операции.

ПУРПУРА, АССОЦИИРОВАННАЯ С ИНФЕКЦИЕЙ

В 1990 г. Harms, Feldmann и Saurat описали синдром папулезно-пурпурной сыпи «перчатки и носки» — (PPGSS — **p**apular-**p**urpuric **G**loves and **S**ocks **S**ndrome). Этот синдром проявляется у больных обычно весной и летом. Для него характерно развитие зудящего отека и эритемы в области кистей и стоп, а также геморрагической **петехиальной** сыпи, при этом участки сыпи сливаются (сливная пурпура). Пораженные участки кожи четко отграничены от здоровой кожи в области запястий и лодыжек. Характерно также вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки полости **рта**, могут наблюдаться признаки системного поражения в виде **лимфаденопатии**, увеличения печени, нарушения ее функциональной способности, лихорадки, **цитопении**.

Развитие синдрома геморрагической пурпуры «перчатки и носки» связано обычно с такими видами вирусной инфекции, как **парвовирус В19**, **цитомегаловирус**, вирус гепатита В.

Фульминантная пурпура

Фульминантная пурпура — это синдром прогрессирующих кожных геморрагических некрозов. Этот синдром развивается обычно у пациентов с врожденным или приобретенным дефицитом протеина С или тяжелыми инфекциями (Francis, 1990). Подробно об этом см. в главе «Геморрагические диатезы, обусловленные дефицитом факторов свертывания».

Сосудистая пурпура часто наблюдается при скарлатине, кори, краснухе, ветряной оспе, рожистом воспалении кожи, дифтерии, оспе, стрептококковом и стафилококковом сепсисе. Патогенез поражения сосудов при этих инфекциях сходен — это тромбозы мелких сосудов, инфекционно-токсическое поражение эндотелия.

ИММУНОПАТОГЕННАЯ ПУРПУРА

Пурпура, обусловленная эритроцитарной аутоенсибилизацией

Заболевание описано в 1955 г. Gardner и Diamond. Оно характеризуется эритроцитарной аутоенсибилизацией и рецидивирующими **экхимозами**, при этом у больных показатели гемостаза нормальные.

Заболевание чаще развивается у женщин и проявляется болью, отеком, **индурацией**, гиперемией кожи в области верхних или нижних конечностей и в последующем **геморрагиями** в виде **экхимозов** на этих участках. **Экхимозы** имеют величину 1–2 см в диаметре, иногда они располагаются не только в области нижних конечностей, но и на туловище. Приблизительно через 48 ч после появления экхимозов отек и эритема начинают уменьшаться. Пурпура вследствие **аутоэритроцитарной** сенсибилизации сопровождается обычно системными проявлениями: головными болями, головокружениями, **парестезиями**, тошнотой, рвотой, болями в груди, одышкой, дизурией, **артралгией**.

У женщин, страдающих этим заболеванием, всегда имеются выраженные нарушения эмоционального статуса. Обычно они страдают тяжелой депрессией, их беспокоит чувство страха смерти, тоски, они недоброжелательны, имеют мазохистские черты характера, истеричны. Как правило, у всех больных перед развитием заболевания имели место психические травмы, психоэмоциональные стрессовые ситуации.

Воспроизвести кожные поражения, характерные для пурпуры, вызванной **аутоэритроцитарной** сенсибилизацией, можно **внутрикожным** введением 0.1 мл отмытых собственных эритроцитов крови больных. Вместе с тем следует заметить, что **этот** тест имеет ограниченную диагностическую ценность, и большинство специалистов **считает**, что при постановке диагноза наибольшее значение следует придавать клиническим проявлениям заболевания и четкой связи его развития с психоэмоциональными стрессовыми факторами.

Пурпура, обусловленная аутоенсибилизацией к ДНК

Пурпура, подобная той, которая наблюдается при аутоэритроцитарной сенсибилизации, может развиваться при аутоенсибилизации к дезоксирибонуклеиновой кислоте собственных лейкоцитов больного. Воспроизвести эту пурпуру можно **внутрикожным** введением собственных лейкоцитов или ДНК больного. Имеются данные о значительной роли психоэмоционального стресса в развитии этого вида пурпуры.

ПСИХОГЕННАЯ ПУРПУРА

Искусственно вызванная пурпура (имитационные формы геморрагического диатеза)

Искусственно вызванная (имитационная) пурпура или синдром Мюнхгаузена — одно из проявлений истерического невроза или других нарушений психики. Больные имитируют геморрагический диатез приемом больших доз антикоагулянтов или путем повреждения слизистых оболочек, или путем энергичного пощипывания кожи, или какими-либо другими способами. Синдром Мюнхгаузена чаще наблюдается у молодых девушек и женщин. Диагностировать этот синдром и исключить истинный геморрагический диатез можно путем тщательного наблюдения за больным.

Невропатическая кровоточивость и религиозные стигматы

Эти виды патологии являются очень редкими. Суть патологии заключается в способности больного вызывать кровоточивость в виде выделения капелек крови из неповрежденной кожи или слизистых оболочек, кровавых слез, кровавого пота, а также выделения крови из мочеиспускательного канала. Нередко речь идет о религиозных стигматах — выделении крови из кожи в тех местах, которые соответствуют местам, где были вбиты гвозди при распятии Христа.

Невропатическая пурпура наблюдается у лиц, сильно психопатизированных, а религиозные стигматы — у религиозных фанатиков в состоянии религиозного экстаза. В отличие от геморрагических диатезов при этих состояниях нет системных проявлений, изменений лабораторных показателей, нет патологических нарушений системы гемостаза. Помогает диагностике соответствующий анамнез, констатация психопатологических изменений личности, религиозного фанатизма.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОСУДОВ

Среди приобретенных поражений сосудов, которые могут вызывать геморрагическую пурпуру, следует указать на сахарный диабет, **лекар-**

ственно-индуцированные поражения сосудов, варикозное расширение вен, эмболизацию холестерином, диффузную ангиокератому.

Сахарный диабет

При *сахарном диабете* развиваются ангиопатии. Подробно об ангиопатиях см. в главе «Сахарный диабет» во II-м томе руководства «Диагностика болезней внутренних органов». Микроангиопатии нижних конечностей могут проявиться значительными трофическими нарушениями кожи в области голеней и стоп, при этом могут появиться элементы геморрагической пурпуры.

Лекарственно-индуцированные поражения сосудов

Определенные *лекарственные вещества* могут также обусловить появление геморрагической пурпуры. Чаше всего это *новокаиномид*, *хинин*, *хинидин*, пенициллин и другие антибиотики, сульфаниламидные препараты и некоторые другие лекарственные вещества. Клиническая картина и механизм развития пурпуры в этом случае аналогичны геморрагическому васкулиту.

Варикозное расширение вен

Может сопровождаться пропотеванием эритроцитов в окружающие вену ткани и приводить к появлению геморрагической сыпи на коже. Обычно это сочетается с выраженными трофическими нарушениями кожи в области голеней и стоп.

Эмболизация холестерином (атероземболизм)

Заболевание наблюдается у лиц пожилого возраста с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов и характеризуется эмболизацией холестерином или компонентами распадающейся атеросклеротической бляшки мелких и средних артерий кожи нижних конечностей, а иногда почек и центральной нервной системы.

Поражение кожи характеризуется появлением сетчатого ливедо, геморрагической *петехиально-мелкопятнистой* сыпью, язвами, подкожными узелками.

В тяжелых случаях возможно развитие гангрены мягких тканей пальцев нижних конечностей. При поражении почек появляются микрогематурия, протеинурия.

Для подтверждения диагноза необходимо выполнение биопсии кожи или *кожно-мышечного* лоскута, в биоптатах обнаруживаются кристаллы холестерина в мелких и средних артериях.

Диффузная ангиокератома (болезнь Андерсона-Фабри)

Наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание, характеризующееся дефектом обмена *сфинголипидов*. При этом заболевании снижается активность ферментов лизосомной α -галактозидазы, что приводит к накоплению в эндотелии, перителии и гладкомышечных клетках сосудов гликолипидов — *церамидтригексозида* и *церамиддигалактозида*.

Диффузная **ангиокератома** встречается с частотой 1 на 40 000 населения, первые клинические проявления заболевания развиваются в возрасте 6–7 лет.

На коже в области голеней, реже — стоп, а также в области ягодиц, пояснично-крестцовой зоны появляются множественные высыпания (**ангиокератомы**) ярко-красного, синюшного или темно-вишневого цвета, сходные с сыпью при геморрагическом васкулите. Элементы сыпи мягкие на ощупь, несколько выступают над кожей, бледнеют при надавливании и легко кровоточат при травме. На поверхности высыпаний имеется выраженный гиперкератоз.

С увеличением продолжительности заболевания появляются признаки поражения нервной системы (жгучие акропарестезии в пальцах рук и ног, атаксия, нистагм, полинейропатия, **менингеальные** симптомы) и внутренних органов (дилатационная **кардиомиопатия** с развитием недостаточности кровообращения, **атриовентрикулярные** блокады, хроническая почечная недостаточность). У многих больных развивается дистрофия роговицы. Характерно также увеличение СОЭ и повышение температуры тела.

Диагноз заболевания верифицируется гистохимическим исследованием биоптатов кожи и обнаружением низкого уровня **α -галактозидазы** в лейкоцитах и плазме крови.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В заключение приводим классификацию пурпуры (**Schneiderman, 1995**), что позволит более успешно проводить дифференциальную диагностику.

I. Дефекты гемостаза

A. Патология тромбоцитов

1. Количественная
2. Качественная

B. Нарушения в системе свертывания

II. Негемостатические дефекты — сосудистая пурпура

A. Непальпируемая пурпура

1. Увеличенный **трансмуральный** градиент давления
 - а) острый (проба **Вальсальвы**, кашель, рвота, подъем больших тяжестей, пурпура сосания);
 - б) хронический — венозный стаз;
 - в) пребывание на большой высоте.
2. Снижение механической целостности микроциркуляции и опорной ткани
 - а) сенильная пурпура — обусловленная возрастными изменениями и ультрафиолетовым излучением;
 - б) **глюкокортикоидный** эксцесс — синдром **Кушинга**, местное применение **глюкокортикоидов**;
 - в) дефицит витамина С (цинга);

- г) патология соединительной ткани (синдром Элерса-Данло, псевдоксантома эластическая);
- д) амилоидная инфильтрация соединительной ткани;
- е) синдром легко возникающих «синяков» у женщин;
- ж) **MELAS-синдром.**

3. Травма кровеносных сосудов

а) физическая:

- повреждение (ранение);
- насилие над детьми;
- искусственная (имитационная) пурпура;

б) вызванная ультрафиолетовым облучением:

- пурпура загорелых;
- солнечная пурпура (**Solarpurpura**);

в) эмболическая:

- вызванная инфекцией;
- **атеромные эмболы**;
- эмболия кристаллами холестерина;
- жировая эмболия;
- эмболия опухолевыми массами;
- **кальцифилаксия (кожная сосудистая кальцификация)**;

г) инфекционная (бактериальная, грибковая, вирусная, паразитарная);

д) неопластическая;

е) аллергические и/или воспалительные:

- сывороточная болезнь;
- пигментированные пурпурные сыпи;
- контактные дерматиты;
- диспротеинемии;
- гангренозная пиодермия;
- висцеральная воспалительная болезнь;

ж) вызванная токсическими воздействиями;

з) **тромботическая:**

- **ДВС-синдром**;
- **кумариновый некроз** кожи;
- **гепарин-ассоциированный некроз** кожи;
- дефицит протеина С или S;
- **фульминантная пурпура**;
- **пароксизмальная ночная гемоглобинурия**;
- **антифосфолипидный синдром**;

и) неизвестного генеза:

- психогенная пурпура;
- пурпура при семейной средиземноморской лихорадке.

Б. Пальпируемая пурпура

1. Кожные васкулиты (пурпура **Шенлейна-Геноха**; острый геморрагический отек новорожденных; **коллагеновые** сосудистые болезни; системные васкулиты; гиперсенситивные васкулиты, включая **лекарственноиндуцированные**; инфекци-

тые болезни; системные васкулиты; гиперсенситивные васкулиты, включая лекарственноиндуцированные; инфекционные васкулиты — неэмболические; паранеопластические васкулиты).

2. Диспротеинемии.

- криоглобулинемии;
- гипергаммаглобулинемическая пурпура Вальденстрема;
- криофибриногенемия;
- васкулопатия λ -легких цепей.

3. Первичные кожные болезни

4. Неизвестного генеза — пурпурно-папулезный синдром «нос-ки и перчатки»

III. Заболевания, симулирующие пурпуру

1. Заболевания с телеангиэктазиями

А. Вишнеобразная ангиома с «петехиями»

Б. Болезнь Рандю-Ослера

В. CREST-синдром

Г. Хроническая актининовая телеангиэктазия

Д. Хронические заболевания печени

Е. СПИД-ассоциированные телеангиэктазии

Ж. Телеангиэктазии, обусловленные беременностью

З. Атаксия-телеангиэктазия

И. Другие

2. Синдром Капоши

3. Болезнь Фабри (диффузная ангиокератома кожи)

4. Экстрамедуллярный гемопоэз

5. Ангиома ползучая.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА

К этой группе геморрагических диатезов относятся **тромбоцитопения** (снижение количества тромбоцитов в периферической крови) и **тромбоцитопатия** (нарушение функционального состояния тромбоцитов).

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопенией называется состояние, при котором количество тромбоцитов в периферической крови меньше $140 \times 10^9/\text{л}$ (Bithell, 1993). Нормальное количество тромбоцитов в периферической крови составляет $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$. Levine (1999) указывает, что с точки зрения патофизиологии можно выделить 4 группы тромбоцитопений:

- **артифициальную тромбоцитопению** («псевдотромбоцитопению»);
- тромбоцитопению, обусловленную недостаточной продукцией тромбоцитов в костном мозге;
- тромбоцитопению вследствие повышенного разрушения тромбоцитов;
- тромбоцитопению, связанную с нарушением распределения пулов тромбоцитов (рис. 12).

«Псевдотромбоцитопения»

Артифициальная тромбоцитопения или «Псевдотромбоцитопения» может быть заподозрена, когда количество тромбоцитов в периферической крови снижено, но при этом отсутствуют клинические проявления — кровотечения, петехии, экхимозы. «Псевдотромбоцитопения» может наблюдаться при подсчете с помощью автоматического **цитометра** количества тромбоцитов в крови, которая была взята у больного с добавлением в качестве антикоагулянта **этилендиаминтетраацетата** (ЭДТА). В присутствии ЭДТА тромбоциты могут формировать агрегаты, которые являются чрезмерно большими для подсчета в автоматическом **цитометре**, что обуславливает «псевдотромбоцитопению». «Псевдотромбоцитопения» может развиваться также при наличии **тромбоцитарных аутоантител**; в этом случае тромбоциты агглютинируют или образуют розетки вокруг циркулирующих **нейтрофилов in vitro** (это явление получило название **сателлизм**). При автоматическом подсчете такие тромбоциты не учитываются, что обуславливает «псевдотромбоцитопению». При «псевдотромбоцитопении» необходимо произвести повторное взятие крови и подсчет тромбоцитов не автоматическим методом, а в ручную, в камере Горяева.

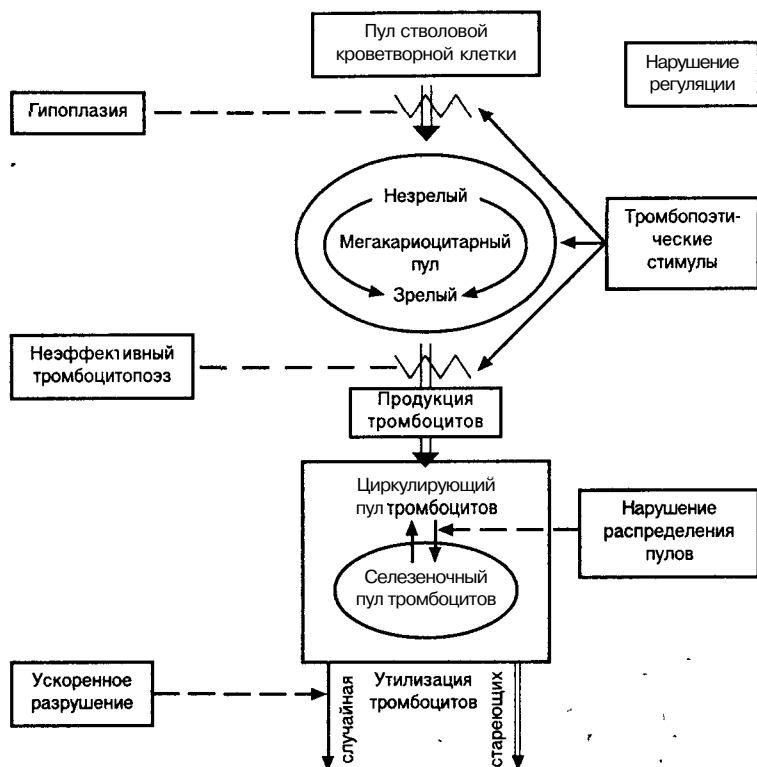


Рис. 12. Патофизиология тромбоцитопений. Непрерывные стрелки отражают нормальную биодинамику мегакариоцитарно-тромбоцитарной системы. Прерывистые линии отражают патофизиологические механизмы тромбоцитопений (Levine, 1999).

Недостаточная продукция тромбоцитов

Недостаточная продукция тромбоцитов костным мозгом может быть обусловлена различными причинами. Это может быть угнетение стволовой кроветворной клетки или нарушение отделения тромбоцитов от мегакариоцитов под влиянием **миелосупрессивных** лекарственных средств, ионизирующей радиации, а также при апластической анемии/ Недостаточная продукция тромбоцитов может быть следствием нарушения пролиферации предшественников **тромбоцитопоеза** с образованием тромбоцитов нормальных или увеличенных размеров. Например, при **мегалобластном** типе кроветворения наблюдается гипертрофия предшественников тромбоцитопоеза в ответ на **тромбопоэтические** стимулы, но тромбоцитопоез остается неэффективным и количество тром-

боцитов — недостаточным. В редких случаях тромбоцитопения обусловлена нарушением регуляции тромбоцитопоеза, в основе чего лежит дефицит продукции тромбопоэтина.

Повышенное разрушение тромбоцитов

Ускоренное разрушение тромбоцитов является самой частой причиной тромбоцитопении, ведет к стимуляции тромбоцитопоеза и увеличению количества, размеров и степени созревания предшественников мегакариоцитов. Когда степень деструкции тромбоцитов превышает это компенсаторное увеличение продукции тромбоцитов, развивается тромбоцитопения.

«Компенсированная» деструкция тромбоцитов без тромбоцитопении может наблюдаться у больных с протезированными сердечными клапанами, а также у пациентов с идиопатической тромбоцитопенией после удаления селезенки.

Деструкция тромбоцитов может быть обусловлена внутриклеточными (внутритромбоцитарными) дефектами или внеклеточной патологией. Внутритромбоцитарные дефекты наблюдаются редко, при врожденных тромбоцитопениях, например, при синдроме Вискотта-Олдрича. Продолжительность жизни таких тромбоцитов укорочена. Тромбоциты, поврежденные в результате внутриклеточных или внеклеточных патологических процессов, удаляются из кровотока селезенкой, печенью и ретикулоэндотелиальной системой. Разрушение тромбоцитов обусловлено чаще всего внетромбоцитарными факторами, в первую очередь иммунными механизмами.

Одной из причин тромбоцитопении является потребление тромбоцитов при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также при тромбогической тромбоцитопенической пурпуре и микроангиопатической патологии (см. гл. «Травматические и микроангиопатические гемолитические анемии»).

Нарушение распределения пулов тромбоцитов

В норме примерно 70% всего количества тромбоцитов циркулирует в периферической крови, остальные 30% секвестрируются в селезенке и составляют селезеночный тромбоцитарный пул. При различных заболеваниях, сопровождающихся спленомегалией, значительно увеличивается секвестрация тромбоцитов в селезенке (увеличивается селезеночный пул), что приводит к уменьшению пула циркулирующих тромбоцитов и тромбоцитопении. При массивной спленомегалии селезеночный пул может составить около 90% всей тромбоцитарной массы.

Тромбоцитопения может быть обусловлена также дилуцией крови вследствие массивных трансфузий, при этом развивается тромбоцитопения разведения.

Указанные патофизиологические группы тромбоцитопении можно дифференцировать на основании изучения показателей кинетики тромбоцитопоеза (табл. 20).

Патофизиологическая классификация тромбоцитопении представлена в табл. 21.

Табл. 20. Показатели кинетики **тромбоцитопоза** при различных формах тромбоцитопений (Levine, 1999)

Показатели кинетики тромбоцитопоза	Нарушение продукции тромбоцитов		Ускоренное разрушение тромбоцитов	Нарушения распределения пулов тромбоцитов
	Гипопродукция или гипоплазия мегакариоцитов	Неэффективный тромбоцитопоз		
Тотальная масса мегакариоцитов	Снижена	Увеличена	Значительно увеличена	Увеличена в различной степени
Объем мегакариоцитов	Увеличен	Нормальный или снижен в различной степени	Увеличен	Увеличен в различной степени
Величина кругооборота тромбоцитов или продукции	Снижена	Снижена	Увеличена	Увеличена в различной степени
Тотальная тромбоцитарная масса	Снижена	Снижена	Снижена	Нормальная
Селезеночный пул тромбоцитов	Снижен	Снижен	Снижен	Увеличен
Продолжительность жизни тромбоцитов	Нормальная	Снижена в различной степени	Снижена	Снижена в различной степени

Табл. 21. Патофизиологическая классификация **тромбоцитопений**

Патофизиологические группы тромбоцитопений	Основные причины тромбоцитопений
I. Тромбоцитопений, обусловленные снижением продукции тромбоцитов	Гипопродукция или гипоплазия мегакариоцитарного роста костного мозга: - апластическая анемия - медикаментозная интоксикация - алкогольная интоксикация - вирусная инфекция - врожденные состояния (наследственная мегакариоцитарная гипоплазия) приобретенная изолированная мегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура - длительная гипоксия - Неэффективный тромбоцитопоз: мегалобластная анемия

Табл. 21. Патологическая классификация *тромбоцитопений*
(окончание)

Патофизиологические группы тромбоцитопений	Основные причины тромбоцитопений
	• пароксизмальная ночная гемоглобинурия • дефицит тромбопоэтина • злоупотребление алкоголем • тяжелая степень железодефицитной анемии • вирусная инфекция • врожденные состояния
	3. Метаплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга: • лейкозы • плазмноклеточная дискразия • метастатическая карцинома • миелофиброз • лимфомы • гранулематозные инфекции
II. Повышенное разрушение тромбоцитов или их потеря	1. Повышенное разрушение тромбоцитов, обусловленное иммунологическими процессами: • аутоиммунные (идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура; тромбоцитопений при системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах, лимфопролиферативных заболеваниях, при беременности, при приеме некоторых лекарственных средств) • изоиммунные (аллоиммунные) — неонатальные тромбоцитопений, посттрансфузионная тромбоцитопения 2. Повышенное разрушение и потребление тромбоцитов, обусловленное неиммунологическими механизмами: • диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови • тромботическая тромбоцитопеническая пурпура • гемолитико-уремический синдром • патология внутренней поверхности сосудов • ожоги • сепсис с развитием ДВС-синдрома 3. Потеря тромбоцитов при тяжелом кровотечении
III. Нарушение распределения пулов тромбоцитов	4. Тромбоцитопения разведения при массивных трансфузиях 1. Спленомегалия (неопластическая, конгестивная, инфекционная, неизвестного генеза)

Выраженность кровотечения зависит от степени **тромбоцитопении**.

При уровне тромбоцитов в периферической крови ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ удлинняется время кровотечения. Если количество тромбоцитов в крови снижается до величины не ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и функция их не нарушена, геморрагического синдрома обычно нет. Уменьшение количества тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ расценивается как тяжелая **тромбоцитопения** и может уже сопровождаться геморрагическими проявлениями. Но чаще всего спонтанные кровотечения наблюдаются при содержании тромбоцитов в периферической крови ниже $20 \times 10^9/\text{л}$. Количество эритроцитов в крови в определенной мере влияет на риск развития геморрагии. При одинаковой степени тромбоцитопении риск развития кровотечений у пациентов, страдающих анемией, значительно выше, чем у лиц с нормальным количеством гемоглобина и эритроцитов.

Ретракция сгустка обычно нарушается, когда количество тромбоцитов в крови падает ниже $60 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитопении, обусловленные недостаточной продукцией тромбоцитов

Гипопрролиферация или гипоплазия мегакариоцитарного роста в костном мозге

Эта группа тромбоцитопении развивается в ситуациях, когда костный мозг не в состоянии продуцировать необходимое для нормального кругооборота количество тромбоцитов.

В норме костный мозг замещает в среднем 10–13% **тромбоцитарной** массы в день, что обусловлено длительностью жизни циркулирующего тромбоцита около 8–10 дней.

Гипопрролиферация или гипоплазия мегакариоцитарного роста могут быть обусловлены апластической анемией, лекарственной и алкогольной интоксикацией, вирусной инфекцией, а также могут быть врожденным состоянием.

Гипоплазия мегакариоцитарного кроветворного роста при апластической анемии

Является характернейшим проявлением апластической анемии наряду с резко выраженным сокращением красного и миелоидного ростков кроветворения. Важнейшими диагностическими критериями апластической анемии являются панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и резко выраженное сокращение всех трех кроветворных ростков по данным **миелограммы** (подробнее см. в гл. «Гипо- и апластические анемии»).

Гипоплазия мегакариоцитарного роста вследствие медикаментозной интоксикации

Многие лекарственные средства могут вызывать гипоплазию костного мозга и развитие тромбоцитопении. Об этом см. подробно в гл. «Гипо- и апластические анемии». Наиболее часто медикаментозная тромбоцито-

пения обусловлена лечением левомецетином, цитостатическими препаратами, антииреоидными средствами, препаратами золота. Механизмы редукции мегакариоцитарного роста и развития тромбоцитопении при лекарственной интоксикации различны — гиперчувствительность костного мозга (идиосинкразия при лечении левомецетином или хлорамфениколом), угнетающее цитотоксическое действие на кроветворный костный мозг (цитостатики), развитие иммунологических реакций (см. раздел «Вторичная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура»). Избирательно подавляют мегакариопоэз хлортиазиды и эстрогены.

Хлортиазиды

Хлортиазиды и близкие к ним вещества могут вызывать тромбоцитопению по одному из двух механизмов — путем формирования антител к тромбоцитам или угнетением мегакариоцитов, причем второй механизм наиболее характерен. Установлено снижение мегакариопоэза у новорожденных, матери которых принимали эти вещества. У некоторых взрослых также доказана мегакариоцитарная гипоплазия при приеме хлортиазидов. Умеренно выраженная тромбоцитопения, протекающая без клинической симптоматики, может наблюдаться через 2–3 недели у 25% пациентов получающих эти препараты. Вызванная тиазидными препаратами тромбоцитопения исчезает медленно, а при повторном их применении снова появляется и держится значительно дольше.

Эстрогены

В экспериментах на животных установлено, что эстрогены влияют на тромбоцитарную кинетику, усиливая фагоцитоз тромбоцитов ретикулоэндотелиальной системой и нарушая тромбоцитопоэз. Данный эффект у людей убедительно не доказан, но есть отдельные сообщения о «мегакариоцитарной» тромбоцитопении, развивающейся после назначения диэтилстилбестрола и возобновляющейся после повторного применения этого препарата (Cooper, Bigelow, 1960).

Гипоплазия мегакариоцитарного роста при алкогольной интоксикации

Алкоголь может угнетать продукцию тромбоцитов и быть причиной развития умеренно выраженной тромбоцитопении у алкоголиков (Cowan, 1980). У 26% пациентов с острой алкогольной интоксикацией количество тромбоцитов в периферической крови снижалось до величины ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, описаны случаи снижения уровня тромбоцитов до $10 \times 10^9/\text{л}$ и ниже (Post, Desforges, 1968).

Имеются также экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении под влиянием этанола кругооборота и продолжительности жизни тромбоцитов и развитии тромбоцитопении (Ryback, Desforges, 1970). Кровотечения при алкогольной тромбоцитопении редки, после прекращения приема алкоголя через 2–3 дня начинается повышение количества тромбоцитов в крови, которое достигает нормального уровня в течение 2–3 недель.

Алкоголь-индуцированная тромбоцитопения характеризуется ускоренной деструкцией тромбоцитов и компенсаторным увеличением тромбоцитопоеза (Sullivan, Adams, Liu, 1977). Работами Levine, Spivak, Meagher, Sieber (1986) доказано, что алкоголь оказывает свое первичное влияние на созревание мегакариоцитов в костном мозге, обуславливая неэффективный тромбоцитопоез. Описаны случаи тяжелой гипоплазии костного мозга после употребления больших количеств алкоголя (Nakao, Harada, Kondo, 1991).

Гипопролиферация и гипоплазия мегакариоцитарного ростка инфекционного генеза

Одной из причин развития тромбоцитопении является инфекция.

Вирусная инфекция

При вирусной инфекции тромбоцитопения может быть обусловлена различными факторами: нарушением продукции тромбоцитов вследствие инвазии вирусов в мегакариоциты, токсическим влиянием вирусных белков на клетки-предшественницы тромбоцитопоеза, разрушением циркулирующих тромбоцитов как непосредственно самими вирусами, так и под воздействием вирус-индуцированных антитромбоцитарных антител (Levine, 1999).

Введение живой противокоревой вакцины вызывает развитие тромбоцитопении, достаточно выраженной, но не проявляющейся клинически (Beeler и соавт., 1996). Приблизительно через 3 дня после введения вакцины наблюдаются дегенеративные изменения и вакуолизация мегакариоцитов (Oski, Naiman, 1966). Тромбоцитопения может развиваться также после применения комбинированной вакцины против кори, эпидемического паротита и оспы (Niemenen, Peltola, Syrjälä, 1993). Описана также тромбоцитопения после вакцинации против гепатита А и В (Poullin, Gabriel, 1994). Довольно часто развивается тромбоцитопения у детей, заболевших эпидемическим паротитом (Lacour, Maherzi, Vienny, Suter, 1993).

Описаны случаи тяжелой тромбоцитопении у больных с цитомегаловирусной инфекцией (Van Spronsen, Breed, 1996), причем механизм развития тромбоцитопении не ясен: предполагается непосредственное цитопатологическое воздействие мегаловируса на мегакариоциты, однако не исключается и иммуноопосредованная деструкция тромбоцитов.

Парвовирус В19 может быть причиной развития гипоплазии костного мозга, что проявляется выраженной анемией и тромбоцитопенией. Предполагается, что тромбоцитопения обусловлена цитотоксическим эффектом вирусных неструктурных белков (NS-1) на мегакариоциты (Murray, Morad, Pierce, Mihm, 1995). Возможно развитие тромбоцитопении также при инфицировании вирусами гепатита С и Эпштейна-Барра.

Непосредственное цитопатическое действие на мегакариоциты оказывает также вирус иммунодефицита человека. У ВИЧ-инфицированных обнаруживается нарушение созревания мегакариоцитов и образования тромбоцитов.

Бактерии и простейшие

Тромбоцитопения нередко обнаруживается при сепсисе, вызванном **грамположительной** или **грамотрицательной** бактериальной флорой. Чаще всего это наблюдается в детском возрасте. Причины **тромбоцитопений** при сепсисе различны. Тромбоцитопения может быть обусловлена развитием ДВС-синдрома и потреблением тромбоцитов, разрушением тромбоцитов в увеличенной селезенке, а также влиянием **иммунокомплексного механизма**. В некоторых случаях, например, при **менингококковой** инфекции, Тромбоцитопения развивается вследствие выраженной адгезии тромбоцитов к **поврежде- ному** эндотелию сосудов. Повреждение тромбоцитов обусловлено также воздействием экзо- и эндотоксинов, продуцируемых микроорганизмами.

При очень тяжелом течении бактериального сепсиса возможно поражение костного мозга с развитием **мегакариоцитарной** гипоплазии и **тромбоцитопении**. Однако обычно в этом случае гипоплазии **мегакариоцитарного** роста является отражением тотальной гипоплазии костного мозга, и Тромбоцитопения, таким образом, — один из симптомов **апластической анемии**.

Следует заметить, что подобные ситуации наблюдаются редко. Тотальная аплазия костного мозга с развитием тромбоцитопении, анемии, лейкопении может наблюдаться при генерализованной грибковой инфекции (**аспергиллезный, кандидомикозный сепсис**).

Тромбоцитопения может развиваться у больных малярией, вероятно, в связи с иммуноопосредованной деструкцией тромбоцитов (Horstmann, Dietrich, Bienle, Rasche, 1981).

Описана Тромбоцитопения при болезни Лайма и микоплазменной инфекции (Ballard, Bottino, 1994; Pugliese, Levchuck, Cunha, 1993).

Врожденная мегакариоцитарная гипоплазия

Врожденная мегакариоцитарная гипоплазия является гетерогенной группой нарушений **тромбоцитопоэза**.

Врожденная мегакариоцитарная гипоплазия сопутствует таким заболеваниям, как **TAR-синдром (тромбоцитопения с отсутствием луча)**, анемия **Фанкони**, **амегакариоцитарная** аплазия.

TAR-синдром

TAR-синдром (Trombocytopenia with Absent Radius) — **тромбоцитопения с отсутствием луча**, врожденное заболевание, наследуется **ауто- сомно-рецессивным** путем и проявляется у новорожденных заметной гипоплазией **мегакариоцитарного** роста костного мозга, **тромбоцитопенией** и отсутствием лучевой кости.

В происхождении заболевания большое значение имеет перенесенная внутриутробно **краснушная** инфекция. Патогенез мегакариоцитарной гипоплазии неизвестен.

Клиническая картина

TAR-синдром характеризуется прежде всего скелетными аномалиями: отсутствием обеих лучевых костей, нередко отсутствуют или пато-

логически изменены **ульнарные**, плечевые кости, а также кости плечевого пояса, ног. У $1/3$ больных могут определяться врожденные пороки сердца, чаще всего тетрада **Фалло** и дефект **межпредсердной** перегородки. Описаны также и такие скелетные аномалии, как **микрогнатия** (недоразвитие нижней челюсти), микроцефалия. У многих больных наблюдается аллергия на молоко и молочные продукты с выраженной гастроинтестинальной симптоматикой.

Характернейшим клиническим синдромом является геморрагический, проявляющийся **экхимозами**, кожной пурпурой, нередко тяжелыми кровотечениями, в том числе **внутри мозговыми** кровоизлияниями. Выраженный геморрагический синдром проявляется сразу после родов, реже — в течение 1-го месяца.

Лабораторные данные

При исследовании *общего анализа крови* выявляется наиболее характерный признак — **тромбоцитопения**. Количество тромбоцитов может снижаться до $35-15 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения резко усиливается при присоединении **инфекционно-воспалительных** заболеваний, при хирургических вмешательствах и других стрессовых ситуациях. У 50% больных наряду с **тромбоцитопенией** определяется **лейкемоидная** реакция **нейтрофильного** типа или **эозинофилия**. Количество эритроцитов в периферической крови при рождении нормальное.

При исследовании пунктата костного мозга выявляется резкое снижение количества мегакариоцитов, у многих пациентов они полностью отсутствуют. Наряду с этим почти у $1/2$ больных имеется миелоидная гиперплазия.

Диагноз

Диагноз TAR-синдрома ставится на основании характерного сочетания признаков — геморрагического синдрома, костных аномалий (прежде всего нарушение развития или отсутствия лучевых костей), **тромбоцитопении**, снижения количества мегакариоцитов в костном мозге. С помощью ультразвукового метода исследования плода можно диагностировать патологию лучевой кости на 18 неделе беременности, а **тромбоцитопению** можно обнаружить в **фетальной** крови. Однако следует указать, что описаны также больные с врожденным **амегакариоцитозом** с нормальными лучевыми костями, но с пороками развития кисти, ребер, сердца, легких, почек.

В последние годы для выявления дефицита образования тромбоцитов предложено определять уровень **гликокальцина** плазмы — фрагмента α -цепи интегрального мембранного **гликопротеина Ib** тромбоцитов (цит.: Н. П. Шабалов, 1999). Снижение уровня гликокальцина плазмы характерно для недостаточного **тромбоцитопоэза** любого **генеза**.

Прогноз

Прогноз TAR-синдрома плохой.

Лечение (**глюкокортикоиды**, **спленэктомия**, внутривенное введение иммуноглобулина) неэффективно. Большинство больных (около

90%) умирает от кровотечений в течение первого года жизни. Согласно данным George, Bussel (1995), если пациенты выжили в течение первых 4 месяцев, то появляются хорошие шансы на повышение количества тромбоцитов почти до нормы при достижении возраста 5–6 лет. Редкие пациенты доживают до взрослого возраста, при этом кровотечения становятся менее выраженными. Характерно отставание таких детей в физическом и половом развитии.

Конституциональная апластическая анемия **Фанкони**

Конституциональная апластическая анемия **Фанкони** — наследственное заболевание, передается **аутосомно-рецессивным** путем. Заболевание начинается в возрасте 4–10 лет, но известны случаи развития болезни и в течение 1-го года жизни. В основе заболевания лежит резко выраженная прогрессирующая гипоплазия костного мозга с угнетением всех ростков гемопоэза, в том числе мегакариоцитарного.

Клиническая картина

Дети рождаются со сниженной массой тела, в дальнейшем плохо растут, «костный возраст» отстает от «паспортного» на 3–5 лет. Характерным признаком болезни является наличие врожденных аномалий развития: аплазия или гипоплазия большого пальца руки или **I метакарпальной** кости, отсутствие лучевой кости, **лучелоктевой** синостоз, синдактилия, гипоплазия тазобедренных суставов, аномалии развития ребер, микроцефалия, **микрофтальмия**, косоглазие, миопия, снижение слуха, врожденные пороки сердца, почек и других органов.

С рождения отмечаются бледность кожи, плохой аппетит, заторможенность, вялость детей, склонность к частым «простудным» заболеваниям. Довольно рано могут появиться симптомы геморрагического диатеза.

В дальнейшем постепенно бледность кожи сменяется ее пигментацией, которая развивается за 1–7 лет до появления гематологической симптоматики. Пигментация обусловлена повышением отложения меланина в клетках **базального** слоя эпидермиса под влиянием усиления секреции **АКТГ** и **меланоцитстимулирующего** гормона из-за функциональной недостаточности коры надпочечников. Кожа приобретает бронзовый или **бронзово-коричневатый** оттенок. Пигментация носит диффузный характер и значительно более выражена в участках, которые обычно пигментированы в норме (околососковые зоны, область гениаталей, ладонные складки).

Часто наблюдаются трофические нарушения кожи, ногтей, зубов.

Постепенно развивается симптоматика дистрофии миокарда (сердцебиения, одышка при физической нагрузке, расширение границ сердца, глухость сердечных тонов, аритмии, снижение зубцов Т и смещение интервала ST книзу от изолинии на ЭКГ).

Селезенка не увеличена. У 40–50% больных наблюдаются изменения со стороны центральной нервной системы в виде умственной отсталости, «психической инфантильности».

Лабораторные данные

Общий анализ крови характеризуется **панцитопенией**. Анемия чаще всего **нормохромная**, редко — гиперхромная или гипохромная. Характерны **анизоцитоз** эритроцитов с преобладающей тенденцией к макроцитозу, умеренно выраженный **пойкилоцитоз**, иногда шизоцитоз и базофильная пунктуация эритроцитов. Количество **ретикулоцитов** в начале заболевания может быть увеличено, однако в последующем значительно снижается.

Количество лейкоцитов снижено, наиболее выраженная лейкопения наблюдается в терминальной стадии заболевания. Чрезвычайно характерна резко выраженная **тромбоцитопения**, при значительном обострении заболевания количество тромбоцитов настолько снижено, что обнаруживаются лишь единичные тромбоциты.

СОЭ у всех больных увеличена от 30 до 80 мм/ч.

Исследование **стерального пункта** костного мозга выявляет гипоплазию, резкое сокращение всех трех кроветворных ростков, количество мегакариоцитов значительно снижено, иногда они вообще не обнаруживаются.

Трепанобиопсия подтверждает результаты **стеральной** пункции — резкое сокращение всех кроветворных ростков и замещение активной кроветворной ткани жировой.

Диагноз

Диагностика заболевания осуществляется на основании характерного **симптомокомплекса** — геморрагического синдрома, прогрессирующей анемии, панцитопении, сокращения всех трех кроветворных ростков (в том числе и мегакариоцитарной гипоплазии), аномалий костной системы.

Анемия **Фанкони** и **TAR-синдром** имеют сходные клинические проявления. Оба заболевания являются врожденными, наследуются **ауто-сомно-рецессивным** путем, характеризуются мегакариоцитарной гипоплазией, **тромбоцитопенией**, скелетными аномалиями, отставанием в физическом и половом развитии. В связи со сходством **клинико-лабораторных** проявлений эти два заболевания необходимо дифференцировать. Дифференциально-диагностические различия между ними представлены в табл. 22.

Прогноз

Течение анемии **Фанкони** хроническое и характеризуется периодами обострения и ремиссии, однако гипоплазия костного мозга неуклонно прогрессирует. Длительность жизни больных с анемией **Фанкони** колеблется от 1 до 18 лет и составляет в среднем около 7–9 лет.

Причиной смерти больных являются желудочно-кишечные кровотечения, **внутри мозговые** кровоизлияния, присоединившихся тяжелые **инфекционно-воспалительные** заболевания, септическое состояние, а также тяжелая степень анемии.

Табл. 22. Дифференциально-диагностические различия между TAR-синдромом и анемией Фанкони

Признаки	TAR-синдром	Анемия Фанкони
Наиболее характерные аномалии развития скелета	Деформация или отсутствие костей предплечья	Отсутствие или гипоплазия большого пальца руки
Соответствие «костного» и «паспортного» возраста	«Костный» возраст соответствует «паспортному»	«Костный» возраст отстаёт от «паспортного»
Сроки появления тромбоцитопении	С момента рождения	В раннем детстве
Наличие анемии и лейкопении	Не характерно	Характерно
Особенности миелограммы	Мегакариоцитарная гипоплазия	Тотальная гипоплазия
Уровень локализации гематопозитического дефекта	Клетка-предшественница мегакариоцита	Стеволая кроветворная клетка
Гиперпигментация кожи	Не характерна	Характерна

Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения

Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения — редкое заболевание. Оно характеризуется **мегакариоцитарной** гипоплазией (количество **мегакариоцитов** в костном мозге резко снижено при сохранности других кроветворных ростков), выраженной изолированной **тромбоцитопенией**. Клинические проявления болезни развиваются в детстве, геморрагический синдром выражен умеренно.

Приобретенная «чистая» (изолированная) амегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура

Приобретенная изолированная амегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура — редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся изолированным угнетением мегакариопоэза в костном мозге, **тромбоцитопенией** (при нормальном количестве лейкоцитов и эритроцитов в костном мозге), геморрагическим синдромом различной степени выраженности, отсутствием **спленомегалии**.

Диагноз этого заболевания можно поставить, проведя предварительно тщательную дифференциальную диагностику с различными заболеваниями, дающими сходную клиническую и лабораторную симптоматику. Необходимо исключить следующие заболевания. идиопатическую иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (болезнь Верльгофа); системную красную волчанку и другие аутоиммунные заболевания; продромальный период приобретенной апластической анемии; миелодиспластический синдром; острый лейкоз; интоксикация алкоголем, различными лекарственными средствами (в первую очередь **цитостати-**

ки); воздействие ионизирующей радиации, вирусной инфекции и другие причины, указанные в табл. 21.

Клиническая и лабораторная диагностика этих заболеваний представлена в соответствующих главах руководства.

Тромбоцитопения при длительной гипоксии

Тромбоцитопения при длительной нормобарической гипоксии описана в экспериментальных условиях Rolovic и Bazara в 1990 г. Она объясняется уменьшением пула созревающих клеток-предшественниц мегакариоцитов. Предполагается, что длительная гипоксия вызывает дефект развития стволовой кроветворной клетки (Rolovic и Bazara, 1991).

Неэффективный тромбоцитопоз

В ряде случаев в основе тромбоцитопении лежит неэффективный тромбоцитопоз. Он характеризуется определенными показателями кинетики тромбоцитопоза (табл. 20). При неэффективном тромбоцитопозе отмечается снижение количества тромбоцитов в периферической крови и увеличение количества мегакариоцитов в костном мозге.

Неэффективный тромбоцитопоз наблюдается при мегалобластной анемии (в связи с дефицитом ДНК, необходимой для синтеза гемопоэтических клеток), пароксизмальной ночной гемоглобинурии в связи с дисфункцией стволовых кроветворных клеток, злоупотреблении алкоголем, тяжелой железодефицитной анемии (нормальный уровень железа в крови необходим для образования тромбоцитов и усвоения гемопоэтическими клетками витамина B_{12}), вирусной инфекции, дефиците тромбопоэтина, некоторых врожденных состояниях.

Врожденный дефицит тромбопоэтина

Одной из причин развития тромбоцитопении может быть врожденный дефицит тромбопоэтина (Levine, 1999), наследуемый аутосомно-рецессивным путем. В настоящее время диагноз тромбоцитопении, обусловленной дефицитом тромбопоэтина, может быть подтвержден обнаружением низкого содержания тромбопоэтина в крови больных.

Циклическая тромбоцитопения

Циклическая тромбоцитопения — это редкое заболевание, характеризующееся периодической редукцией мегакариоцитарного ростка с последующей нормализацией или даже увеличением количества мегакариоцитов в костном мозге. Этиология заболевания неизвестна, патогенез также окончательно не выяснен. Предполагается циклическая дисфункция клеток-предшественниц мегакариоцитов. Сообщается о циклическом нарушении продукции тромбопоэтина и других цитокинов (Oh, Nakamura, Yokota, 1996; Kimura, Nakamura, Sato, 1996). Описана семейная форма заболевания — болезнь Garcia (Aranda, Dorantes, 1977).

Периодическое снижение продукции тромбоцитов чаще наблюдается у мужчин. Существует мнение о том, что циклическая тромбоци-

топления может также быть обусловлена периодически увеличивающимся разрушением тромбоцитов, что чаще наблюдается у женщин и может иметь связь с менструальным циклом.

При циклической тромбоцитопении циклы снижения количества тромбоцитов в крови могут продолжаться от 20 до 60 дней, в эти периоды наблюдается выраженный геморрагический синдром.

George, Harake, Aster (1995) считают, что в развитии циклической тромбоцитопении основное значение могут играть иммунологические механизмы и рассматривают это заболевание как своеобразно протекающую аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру.

Врожденные состояния, характеризующиеся неэффективным тромбоцитопозом

Аномалия Мей-Хегглина

Редкая аутосомно-доминантная аномалия, которая характеризуется лейкопенией, наличием в гранулоцитах и моноцитах больших базофильных включений (тельца Деле), вариабельной тромбоцитопенией, появлением гигантских тромбоцитов в периферической крови.

Тельца Деле — серовато-синие или светло-синие цитоплазматические включения в виде глыбок различного размера и формы, представляющие собой РНК из фрагментов шероховатого эндоплазматического ретикулула.

При аномалии Мей-Хегглина тельца Деле достаточно крупные, приобретают веретенообразную форму. Следует отметить, что тельца Деле обнаруживаются также при инфекционно-воспалительных процессах в сочетании с токсической зернистостью нейтрофилов.

Выраженность тромбоцитопении различна, количество тромбоцитов в периферической крови колеблется от 20 до $80-120 \times 10^9/\text{л}$, средний объем тромбоцитов колеблется от 15 до 20 фл. Характерно появление гигантских слабогранулированных тромбоцитов.

Функция тромбоцитов у большинства больных нормальная, однако, нередко обнаруживаются удлинение времени кровотечения и нарушение ретракции кровяного сгустка. Агрегация тромбоцитов обычно нормальная. Геморрагический синдром наблюдается обычно редко и, как правило, не резко выражен.

Тромбоцитопения при аномалии Мей-Хегглина обусловлена по современным представлениям неэффективным тромбоцитопозом. Наряду с этим существует предположение о возможном иммунном механизме тромбоцитарной деструкции при этом синдроме (образование антитромбоцитарных антител класса IgG) (Burns, 1991).

Синдромы Бернарда-Сулье и Вискотта-Олдрича

Синдромы Бернарда-Сулье и Вискотта-Олдрича — два врожденных синдрома, при которых имеется тромбоцитопения, ассоциированная с неэффективным тромбоцитопозом. При синдроме Бернарда-Сулье наряду с тромбоцитопенией отмечается нарушение адгезивной функ-

ции тромбоцитов и выраженный геморрагический синдром. Синдром Вискотта-Олдрича характеризуется **тромбоцитопенией**, малыми размерами тромбоцитов, экземой, иммунологической недостаточностью, геморрагическим синдромом, нарушением агрегации тромбоцитов. Подробно об этих синдромах см. в разделе «Тромбоцитопатии».

Синдром Paris-Trousseau

Синдром Paris-Trousseau (Парис-Труссо) описан в 1995 г. Breton-Gorgious, Favier, Guichard, характеризуется врожденной тромбоцитопенией и умеренно выраженным геморрагическим синдромом. Тромбоцитопения обусловлена неэффективным **тромбоцитопоезом**. На это указывают увеличенное количество мегакариоцитов в костном мозге (при этом значительное количество мегакариоцитов является **микромегакариоцитами**) и нормальной продолжительностью жизни тромбоцитов. Установлено наличие хромосомной аномалии при синдроме Парис-Труссо — делеция дистальной части хромосомы 11 (11q23). В 50% циркулирующих в крови тромбоцитов обнаруживаются гигантские α -гранулы.

Метаплазия мегакариоцитарного ростка в костном мозге

Существует ряд заболеваний, при которых выраженная **тромбоцитопения** обусловлена метаплазией мегакариоцитарного ростка в костном мозге, т.е. замещением его немегакариоцитарной тканью. Тромбоцитопения такого генеза наблюдается при метастазах рака в костный **мозг** (замещение мегакариоцитарного ростка опухолевой тканью), при лейкозах (замещение мегакариоцитарного ростка лейкозной тканью), при миеломной болезни, лимфомах, миелофиброзе, **гранулематозных** заболеваниях (например, саркоидозе). Клиническая картина и диагностические критерии лейкозов, миеломной болезни, лимфом, саркоидоза изложены в соответствующих главах руководства.

Тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением тромбоцитов или их потерей

Повышенное разрушение тромбоцитов, обусловленное иммунологическими механизмами (иммунные тромбоцитопении)

Тромбоцитопения у больных с нормальной продукцией тромбоцитов в большинстве случаев обусловлена повышенным разрушением тромбоцитов под влиянием иммунных механизмов, при этом образуются **антитромбоцитарные** антитела. Антигенными детерминантами, ассоциированными с иммунной деструкцией тромбоцитов, являются **тромбоцитарные** антигены. Антигенная структура тромбоцитов очень сложна. Тромбоциты содержат антигены, общие с эритроцитами; антигены системы HLA (**гистосовместимости**); специфические тромбоцитарные антигены.

Антигены тромбоцитов общие с эритроцитарными антигенами — это антигены АВН(О), Rh-Hr, M, N, P, Le^a, Kell, Duffy и др. Однако названные антигенные детерминанты выражены на тромбоцитах значи-

тельно слабее, чем на эритроцитах. Существует предположение, что антигены системы **ABO**, присутствующие на тромбоцитах, сорбируются тромбоцитами из плазмы.

Достаточно широко представлены в тромбоцитах антигены системы **HLA**.

Кроме того, в тромбоцитах имеются специфические антигены (табл. 23).

Табл. 23. *Специфические антигены тромбоцитов человека (HPA) (Poyani, Seed, 1995)*

Система антигенов	Другие названия	Аллельные формы	Локализация
HPA-1	Zw, PI ^a	HPA-1a (PI ^{a1}) HPA-1b (PI ^{a2})	GP IIIa
HPA-2	Ko, Sib	HPA-2a (Ko ^a) HPA-2a (Ko ⁺)	GP Ib
HPA-3	Bak, Lek	HPA-3a (Bak ^a) HPA-3b (Bak ^b)	GP IIb
HPA-4	Yuk, Pen	HPA-4a (Pen ^a) HPA-4b (Pen ^b)	GP IIIa
HPA-5	Br, Hc, Zav	HPA-5a (Br ^a) HPA-5b (Br ^b)	GP Ia
HPA-6	Ca, Tu	HPA-6a (Ca ^a)	GP IIIa

Примечание. GP — **гликопротеин** мембраны тромбоцита.

Тромбоциты, связанные с антителами класса **IgM** и **IgA**, удаляются печенью, связанные с **IgG** секвестрируются и разрушаются селезенкой. Количество тромбоцитов в периферической крови обратно пропорционально уровню **антитромбоцитарных** антител.

Для иммунных тромбоцитопений характерны следующие общие признаки:

- отсутствие выраженной анемии и лейкопении;
- увеличение количества незрелых мегакариоцитов в костном мозге;
- незначительное увеличение селезенки;
- короткий жизненный цикл тромбоцитов.

В зависимости от вида антитромбоцитарных антител различают следующие *формы иммунных тромбоцитопений*:

- **изоиммунные** тромбоцитопений, обусловленные продукцией **аллоантител**;
- аутоиммунные тромбоцитопений, обусловленные **аутоантителами**;
- иммунные тромбоцитопений, обусловленные синтезом лекарственно-индуцированных антител.

Изоиммунные тромбоцитопений

Изоиммунные тромбоцитопений обусловлены появлением **аллоантител** к тромбоцитам в ответ на **аллоантигены**, т.е. индивидуально специфические антигены. Аллоантигены — это особые генетически **детер-**

минированные биохимические структуры, их набор в тканях определяет биологическую индивидуальность организма внутри вида (В. Н. Шабалин, Л. Д. Серова, 1988).

К **изоиммунным тромбоцитопениям** относятся: **неонатальная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура**; **посттрансфузионная (изоиммунная) пурпура**; **рефрактерность** пациентов к переливанию тромбоцитов.

Неонатальная **аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (НАТП)**

НАТП обусловлена трансплацентарным проникновением в кровоток плода материнских антител класса **IgG**, направленных против **тромбоцитарных** антигенов, унаследованных плодом от отца и отсутствующих на материнских тромбоцитах. Следовательно, в организме матери происходит иммунизация **аллогенными** детерминантами, содержащимися на тромбоцитах отца и ребенка.

В 70-80% случаев в европейской популяции при НАТП имеется несовместимость родителей ребенка по **аллоантигену HPA-1**, расположенному на гликопротеиновом рецепторе 9p **IIIa**.

Аллоантиген HPA-1 представлен двумя **аллельными** формами **HPA-1b**, которые различаются заменой лейцина на пролин в 33 положении молекулы 9p **IIIa**. Обычно происходит иммунизация матери **аллоантигеном HPA-1a**, присутствующим на тромбоцитах отца и плода, при этом практически в 100% случаев у матери имеется антиген **HLA-DR3 (w52a)**. Значительно реже наблюдается образование антител к аллоантигенам **HPA-5a**, **HPA-4b** (преимущественно у жителей Азии) или **HPA-5b**.

Антитела к тромбоцитам могут быть обнаружены уже на 19-й неделе беременности, а **тромбоцитопения** у плода развивается уже на 20-й неделе внутриутробного развития (Kaplan, Daffos, 1988).

Частота развития НАТП составляет 1:1000-1:200 новорожденных. НАТП может развиваться даже при первой беременности в отличие от несовместимости по **Rh-антигену**.

Заболевание проявляется у новорожденных генерализованной **петехиальной сыпью** на **коже**, видимых слизистых оболочках, меленой, носовыми кровотечениями. Эти симптомы могут отмечаться сразу во время родов или спустя 2-3 дня. Большую опасность для жизни новорожденного представляют кровоизлияния в мозг, которые развиваются в 15-30% случаев. У 20% детей развивается желтуха и имеется **гипербилирубинемия**.

В общем анализе крови отмечается глубокая тромбоцитопения, количество тромбоцитов снижается до величины ниже $30 \times 10^9/\text{л}$, наряду с этим количество эритроцитов и лейкоцитов остается нормальным.

Диагноз НАТП ставится на основании клинической картины, **тромбоцитопении** у новорожденного, обнаружении в крови ребенка и матери антител к **HPA-1a**, различий в антигенной структуре тромбоцитов родителей.

Летальность при НАТП составляет 10-15%.

Посттрансфузионная (изоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура

Посттрансфузионная тромбоцитопеническая пурпура является редким, но тяжело протекающим вариантом **трансфузионных** реакций. Она развивается при переливании несовместимых тромбоцитов, при этом в организме реципиента образуются **антитромбоцитарные аллоантитела**. Чаще всего Посттрансфузионная тромбоцитопеническая пурпура встречается у многорожавших женщин (соотношение **женщины** : мужчины равно 20 : 1) в возрасте 40–50 лет, у которых **тромбоцитарный аллоантиген НРА-1а** отсутствует, но которые были иммунизированы им во время беременности или при переливании препаратов крови. В большинстве случаев речь идет об образовании **аллоантител к НРА-1а (PI^{A1}, Zw^a), НРА-3а, НРА-3b, НРА-4а, НРА-4b**.

Заболевание развивается через 7–10 дней (иногда раньше) после переливания препаратов крови, содержащих тромбоциты, пациентам, ранее имевшим нормальное количество тромбоцитов. Посттрансфузионная тромбоцитопеническая пурпура проявляется значительно выраженным кровотечением различных **локализаций**, геморрагической кожной сыпью, падением количества тромбоцитов в периферической крови до уровня ниже $20 \times 10^9/\text{л}$. Патофизиология этого редкого **посттрансфузионного** осложнения окончательно не выяснена. Предполагается, что разрушение **аутологичных** тромбоцитов обусловлено фиксацией на их поверхности антител и комплемента. Существует также и другая точка зрения, согласно которой тромбоциты реципиента приобретают фенотип донорских тромбоцитов, потому что они связывают растворимые антигены, содержащиеся в переливаемой крови, после чего разрушаются **аллоантителами (McCrae, Herman, 1996)**.

Рефрактерность пациентов к переливанию тромбоцитов

Термин «**рефрактерность к переливанию тромбоцитов**» означает, что инфузия тромбоцитов не приводит к устойчивому повышению количества тромбоцитов в крови. Развитие рефрактерноеTM при переливании **тромбоцитарной** массы обусловлено появлением **антитромбоцитарных** антител, которые в этом случае чаще всего направлены против антигенов **гистосовместимости HLA I класса**. Однако у 5–10% больных могут иметь место аллоиммунизация к **НРА-1а** и **НРА-1b** и антигенам **ABH** и образование соответствующих антител.

В связи с тем, что антитела чаще всего направлены против антигенов **HLA I класса**, больным, нуждающимся в длительной заместительной терапии тромбоцитами, необходимо производить подбор теноров по **HLA-антигенам**. Если переливания тромбоцитарной массы производятся часто, то могут продуцироваться антитела, направленные не только против переливаемых тромбоцитов, но и против тромбоцитов самого больного. В этом случае рефрактерность к переливанию тромбоцитов может трансформироваться в аутоиммунную патологию.

В редких случаях рефрактерность к переливанию тромбоцитов может развиваться у больных с **тромбастенией Гланцмана** и синдромом

Бернара-Сулье в связи с продукцией у них антител к **GP IIb/IIIa, GP/IX/V** при переливании тромбоцитов здоровых лиц.

Аутоиммунные тромбоцитопении

Аутоиммунные тромбоцитопении обусловлены преждевременным разрушением тромбоцитов под влиянием **аутоантител** или депозитов иммунных комплексов на их мембранах. Местом разрушения тромбоцитов обычно является **ретикулоэндотелиальная** система селезенки или реже — печени.

Различают две группы аутоиммунных тромбоцитопении: **идиопатическую** (неизвестной этиологии) и вторичные аутоиммунные тромбоцитопении (известной этиологии).

Первичная идиопатическая аутоиммунная **тромбоцитопеническая** пурпура

Первичная идиопатическая аутоиммунная **тромбоцитопеническая** пурпура (АИТП) — это аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся разрушением тромбоцитов в **ретикулоэндотелиальной** системе под влиянием **антитромбоцитарных** антител, при этом продукция мегакариоцитов в костном мозге нормальная или увеличенная.

Различают острую и хроническую формы заболевания в зависимости от продолжительности его существования. Острая АИТП продолжается менее 6 месяцев, хроническая АИТП — более 6 месяцев. Острая АИТП развивается обычно в детском и юношеском возрасте (как правило, возраст больных меньше 21 года), хроническая АИТП — обычно в возрасте 20–40 лет (иногда старше).

Острой формой АИТП болеют одинаково часто лица мужского и женского пола (соотношение мужчин и женщин 1:1), хроническая форма АИТП более характерна для женщин (соотношение мужчин и женщин 1.2-3).

Патогенез

Основным патогенетическим фактором АИТП является образование антитромбоцитарных аутоантител. Они обнаруживаются у 75-90% больных (McMillan, 1995). Чаще всего антитела относятся к классу **IgG** и **IgA** и очень редко — к **IgM**. Основными антигенами, против которых направлены антитела, являются мембранные **тромбоцитарные гликопротеины IIb/IIIa и Ib/IX**. У пациентов, имеющих антитела к **GP Ib/IX**, количество тромбоцитов в крови всегда значительно ниже по сравнению с больными, у которых в крови определяются антитела к **GP IIb/IIIa**. В редких случаях в качестве **аутоантигенов** выступают другие гликопротеины **тромбоцитарной** мембраны — **GP IV, GP V, GP Ia/IIa**. Основным методом определения антигенной направленности антител является метод иммобилизации **тромбоцитарных** антигенов **моноклональными** антителами.

Нормальные тромбоциты содержат два пула **IgG**: поверхностный и внутриклеточный (**цитоплазматический**). Поверхностный пул, распо-

ложенный на поверхности тромбоцитов, содержит около 100 молекул IgG, внутриклеточный — около 20 000 молекул IgG, содержащихся в α -гранулах тромбоцитов.

У больных АИТП количество молекул IgG на поверхности тромбоцитов возрастает в 200 и более раз по сравнению со здоровыми людьми, и соотношение между поверхностными и цитоплазматическими пулами IgG меняется в пользу иммуноглобулинов, находящихся на поверхности тромбоцитов.

В настоящее время принято считать, что при АИТП происходит срыв иммунологической толерантности к собственным антигенам тромбоцитов. Иммунологическая **толерантность** — это отсутствие иммунного ответа организма на определенную группу антигенов, она создается в эмбриональном периоде развития. Благодаря иммунологической толерантности организм способен отличать «свое» от «чужого».

Причины срыва иммунологической толерантности к собственным антигенам тромбоцитов окончательно не установлены. Определенное значение имеет врожденный или приобретенный дефицит Т-супрессорной функции. При дефиците или нарушении функции Т-лимфоцитов-супрессоров В-лимфоциты начинают реагировать на нормальные собственные антигены тромбоцитов образованием аутоантител. Garsia-Suarez, Prieto, Manzano (1993) установили, что Т-лимфоциты больных АИТП продуцируют повышенное количество интерлейкина-2, который способствует реализации функции Т-хелперов (Т-хелперы стимулируют образование аутоантител и препятствуют развитию иммунологической толерантности (А. А. Ярыгин, 1999). Полагают, что **антитромбоцитарные** антитела образуются главным образом в селезенке. Не исключено, что она может, кроме того, продуцировать вещества, которые стимулируют синтез **антитромбоцитарных** антител (Bithell, 1999).

Образовавшиеся **антитромбоцитарные** антитела связываются с их специфическими антигенами. Далее эти тромбоциты фагоцитируются клетками **ретикуло-эндотелиальной системы** — макрофагами, моноцитами (главным образом, селезенки) путем взаимодействия Fc-рецепторов с Fc-фрагментами IgG.

В патогенезе АИТП принимает участие также система комплемента. Разрушение тромбоцитов с участием системы комплемента происходит двумя путями. В первом случае в присутствии **опсонизированных** антителами тромбоцитов происходит выраженная активизация макрофагов, прикрепление их к мембранам тромбоцитов через C3b фракцию комплемента, с последующим фагоцитозом тромбоцитов. Второй путь — непосредственное взаимодействие C3c компонента комплемента с мембраной тромбоцитов и их лизис без участия макрофагов.

На поздних стадиях АИТП определенную роль могут играть циркулирующие иммунные комплексы. На ранних стадиях АИТП происходит разрушение тромбоцитов, окутанных аутоантителами, фагоцитами **ретикулоэндотелиальной системы**. В последующем фрагменты разрушенных тромбоцитов взаимодействуют с циркулирующими в крови антителами, образуются иммунные комплексы, которые фиксируются

на мембране тромбоцитов и способствуют фагоцитозу тромбоцитов **моноклеарами** селезенки, печени, костного мозга.

В последние годы установлено, что в патогенезе АИТП большое значение имеет первичное повышение содержания в крови макрофагального колониестимулирующего фактора (Ziegler, 1993), который способствует пролиферации, дифференцировке, созреванию, усилению функций макрофагов. Повышение уровня в крови макрофагального колониестимулирующего фактора идет параллельно степени тяжести АИТП.

У больных АИТП наряду с тромбоцитопенией развивается также **тромбоцитопатия**, проявляющаяся снижением агрегационных свойств тромбоцитов. Это обусловлено тем, что **антитромбоцитарные** антитела взаимодействуют с определенными антигенными детерминантами **тромбоцитарной** мембраны — **гликопротеиновыми** комплексами, отвечающими за взаимодействие между тромбоцитами, плазменными факторами гемостаза и сосудистой стенки.

Продолжительность жизни тромбоцитов при АИТП укорочена до 2–3 дней и даже в некоторых случаях до минут. У пациентов с умеренной тромбоцитопенией продолжительность жизни тромбоцитов больше по сравнению с пациентами, имеющими значительно выраженную тромбоцитопению.

Разрушение тромбоцитов происходит преимущественно в селезенке, но в определенной мере также в печени и костном мозге. Это обстоятельство объясняет сохранение тромбоцитопении у больных, которым была произведена **спленэктомия**.

В костном мозге у больных АИТП наблюдается гиперплазия мегакариоцитарного ростка с повышением количества молодых генераций мегакариоцитов. Однако при наиболее тяжело протекающих формах АИТП возможно уменьшение мегакариоцитопоза, нарушение созревания и высвобождения тромбоцитов в костном мозге. Это объясняется тем, что антитромбоцитарные антитела могут реагировать с антигенами мембраны мегакариоцитов и разрушать их в связи с общностью **антигенных** детерминант мегакариоцитов и зрелых тромбоцитов.

Определенные изменения при АИТП претерпевают сосуды. В связи с тромбоцитопенией нарушается ангиотрофическая функция тромбоцитов, снижается содержание **тромбоцитарного** ростового фактора, который стимулирует синтез ДНК и пролиферацию эндотелиоцитов. Кроме того, антитромбоцитарные антитела разрушают **эндотелиоциты**, что обусловлено общностью антигенных структур тромбоцитов и **эндотелиальных** клеток. Схема патогенеза АИТП представлена на рис. 13.

Клиническая картина

Различают острую и хроническую формы заболевания. Острая форма АИТП наблюдается у детей (обычно в возрасте от 2 до 6 лет) и продолжается не больше 6 мес. Хроническая форма заболевания наблюдается у взрослых и продолжается несколько лет.

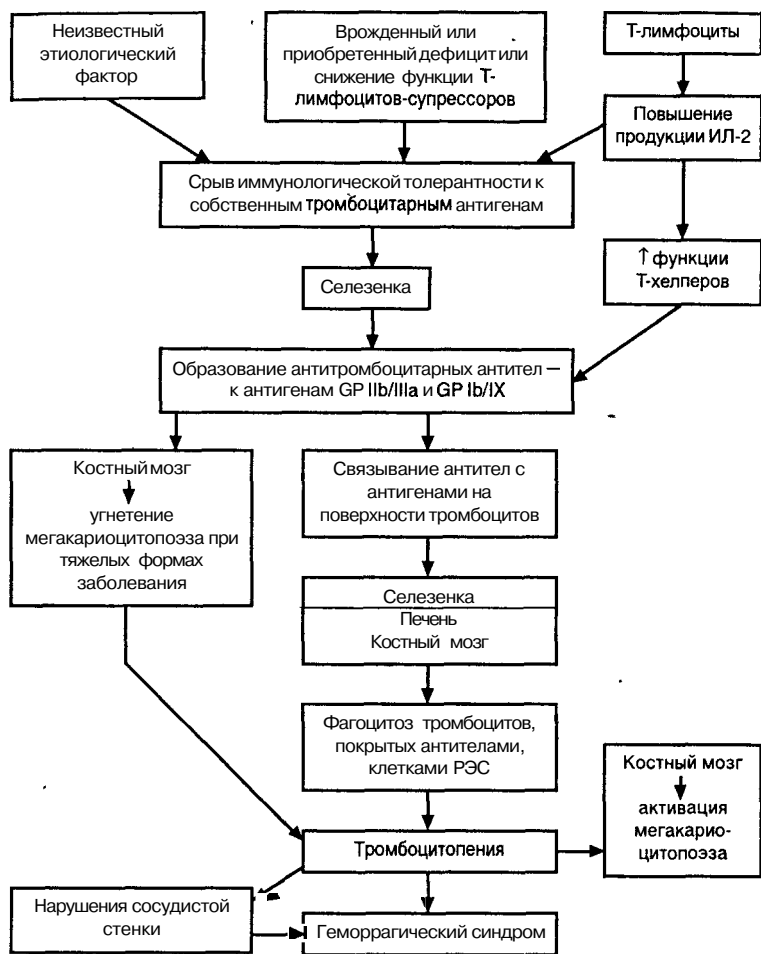


Рис. 13. Патогенез аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры.

Острая форма АИТП довольно часто развивается после предшествующей вирусной инфекции, вакцинации, характеризуется быстрым, внезапным началом, выраженным геморрагическим синдромом и хорошим прогнозом — часто наступают спонтанное выздоровление или ремиссии. Основные различия между острой и хронической формами представлены в табл. 24.

Если АИТП у детей продолжается более 6 месяцев, она расценивается как хроническая, однако спонтанные ремиссии могут наступать у детей и при этой форме заболевания (Reid, 1995).

Табл. 24. Различия между острой и хронической формами аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры

Признаки	Острая форма АИТП	Хроническая форма АИТП
Возрастной пик заболеваемости	Чаще всего дети в возрасте 2-6 лет	Обычно взрослые в возрасте 20-40 лет
Пол заболевших	Одинаково часто болеют мальчики и девочки	Женщины болеют в 3 раза чаще, чем мужчины
Инфекция, предшествующая заболеванию	В 80-90% случаев АИТП развивается через 2-3 недели после вирусной инфекции	Не характерна
Быстрота развития геморрагического синдрома	Геморрагический синдром развивается быстро, иногда внезапно	Геморрагический синдром развивается постепенно
Геморрагические буллы в полости рта	Наблюдаются в отдельных случаях	Отсутствуют
Количество тромбоцитов в периферической крови	Обычно $< 20 \times 10^9/\text{л}$	$30-80 \times 10^9/\text{л}$
Эозинофилия и лимфоцитоз в периферической крови	Характерны	Наблюдаются редко
Длительность течения болезни	2-6 недель, реже - дольше	Месяцы, годы
Спонтанные ремиссии	Наблюдаются в 80% случаев	Не характерны

Н. П. Шабалов (1998) приводит перечень факторов хронического течения аутоиммунной идиопатической пурпуры у детей:

- четкая и упорная кровоточивость, наблюдающаяся более чем за полгода до развития криза, по которому поставлен диагноз АИТП;
- «беспричинное» появление такого криза;
- наличие у больного хронических очагов инфекции;
- лимфоцитарная реакция в костном мозге (количество лимфоцитов более 13%);
- низкое количество Т-лимфоцитов-супрессоров в периферической крови до начала глюкокортикоидной терапии;
- выраженные и упорные кровотечения в сочетании с генерализованной пурпурой, несмотря на терапию;
- появление АИТП у девушек в пубертатном периоде.

Далее приводится описание клинической картины хронической формы АИТП.

Заболевание наиболее характерно для женщин. АИТП развивается постепенно, исподволь и носит хронический рецидивирующий характер. периоды обострения сменяются периодами ремиссий различной продолжительности.

Основным клиническим проявлением АИТП является геморрагический синдром различных локализаций и различной степени выраженности. Больные жалуются на носовые кровотечения и кровотечения из десен, появление на коже геморрагической сыпи, общую слабость. При

тяжелом течении заболевания могут наблюдаться точечные кровотечения (появляется макрогематурия), легочные (в виде выраженного кровохарканья), желудочно-кишечные (кровяная рвота, черный дегтеобразный стул). Женщины обращают внимание на обильные и длительные менструации. Опасным осложнением **тромбоцитопенической пурпуры** является кровоизлияние в мозг и **субарахноидальное** кровоизлияние, у некоторых больных наблюдается кровоизлияние в склеру или сетчатку глаза, возможны **конъюнктивальные** кровоизлияния. Тяжелые кровотечения могут развиваться после **тонзиллэктомии**, экстракции зуба. Повышенная кровоточивость наблюдается при обширных операциях, а также во время родов.

При *осмотре* обращает на себя внимание **петехиально-синячковая** геморрагическая сыпь на коже, появляющаяся на различных участках без всяких видимых причин или под влиянием неинтенсивного физического воздействия. Геморрагические высыпания имеют точечный характер, а также, как правило, имеется множество мелких «**синячков**». Цвет геморрагических высыпаний меняется в зависимости от давности их появления: вначале «**синячки**» имеют пурпурно-красную окраску, затем она сменяется голубоватой, зеленоватой, желтой («цветение **синяков**»).

Наиболее часто геморрагическая сыпь локализуется на передней поверхности туловища, верхних и нижних конечностях, в местах инъекций. Можно видеть точечные кровоизлияния в области конъюнктивы. Обширные кровоизлияния и гематомы для **АИТП**, в отличие от **коагулопатий**, нехарактерны.

При частых и обильных кровотечениях может появиться бледность кожи и видимых слизистых оболочек в связи с развитием постгеморрагической анемии.

Периферические лимфоузлы, печень и селезенка при **АИТП** не увеличены. Иногда может отмечаться небольшое увеличение селезенки. Выраженная **спленомегалия** не характерна для **АИТП**, ее наличие требует проведения дифференциальной диагностики с вторичными **тромбоцитопениями** известной этиологии.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Самыми характерными являются изменения со стороны тромбоцитов. Общее количество тромбоцитов значительно снижено (обычно ниже $100 \times 10^9/\text{л}$). Содержание тромбоцитов определяет выраженность **геморрагического** синдрома. Отсутствие спонтанных кровотечений и кожных кровоизлияний и появление кровотечений только после травмы свидетельствуют о том, что количество тромбоцитов в крови уменьшено, но не ниже $50 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ сопровождается спонтанным геморрагическим синдромом различной выраженности, кожными кровоизлияниями. Если количество тромбоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$, возникает большая угроза для жизни в связи с тяжелыми **кровотечениями**.

В мазке крови определяются морфологические изменения тромбоцитов: отмечаются **анизоцитоз**, **пойкилоцитоз** и **шизоцитоз** тромбоци-

тов. Преобладают тромбоциты больших размеров (3–4 нм в диаметре), встречаются также тромбоциты малых размеров и фрагменты тромбоцитов («микрочастицы»). Появление **мегатромбоцитов** в периферической крови обусловлено ускоренной продукцией тромбоцитов в костном мозге и выходом в кровь их молодых форм. Нередко обнаруживаются в мазках крови малозернистые «голубые» тромбоциты.

Количество эритроцитов и уровень гемоглобина могут быть снижены соответственно выраженности и частоте кровотечений. Анемия, как правило, **гипохромная** и обусловлена дефицитом железа в связи с **геморрагиями**.

Количество лейкоцитов обычно нормальное, однако после обильной **кровопотери** может наблюдаться умеренный **нейтрофильный** лейкоцитоз с появлением незрелых форм лейкоцитов. У некоторых больных обнаруживается **эозинофилия**, чаще у детей, этот признак непостоянный.

Общий анализ мочи без изменений, но при почечных кровотечениях наблюдается макро- или микрогематурия (в зависимости от выраженности **кровотечения**).

Исследование гемостаза — для **тромбоцитопенической** пурпуры характерны увеличение **времени** кровотечения (до 15 минут и более) и нарушение ретракции кровяного сгустка (в связи с отсутствием **ретрактозима** при **тромбоцитопении**). Характерны также изменения **тромбоэластограммы**: замедление времени реакции (**г**) и времени образования сгустка (**к**), уменьшена максимальная амплитуда (**та**).

Остальные показатели системы гемостаза, включая время свертывания, **протромбиновое** время, активированное частичное **тромбопластиновое** время, уровень фибриногена в крови, нормальные.

Биохимический анализ крови — патологических изменений, как правило, не обнаруживается.

Иммунологический анализ крови. У многих больных обнаруживается снижение в крови уровня **Т-лимфоцитов-супрессоров**, определяются циркулирующие иммунные комплексы. С помощью метода **ELISA** (enzyme-linked immunosorbent assay) у 70–90% больных АИТП регистрируется повышенный уровень поверхностных **тромбоцитарных** иммуноглобулинов. Чувствительность и специфичность **иммуноферментного** метода приблизительно одинаковы и составляют 70–80%. В настоящее время производится также определение антигенной направленности антител (против **GP IIb/IIIa** и **GP Ib/IX**). Для этого используется метод **МАИРА** (monoclonal antibody immobilization platelet antigens — метод иммобилизации тромбоцитарных антигенов **моноклональными** антителами). Чувствительность метода 72–80%, специфичность — 80–90%.

Следует отметить, что эти методы остаются пока еще малодоступными для практического здравоохранения и применяются в **научно-исследовательских** лабораториях.

У многих больных обнаруживается повышение содержания в крови иммуноглобулинов, преимущественно класса **IgG**.

При сочетании АИТП с аутоиммунной гемолитической анемией (синдром Эванса) наряду с **тромбоцитарными** определяются и **антиэритроцитарные** антитела.

Исследование костного мозга. Самым характерным признаком является гиперплазия **мегакариоцитарного** ростка, количество мегакариоцитов значительно увеличено. Наблюдается также увеличение размеров **мегакариоцитов** (гигантские **мегакариоциты**, много форм с единичной **нуклеолой**, скудной цитоплазмой и слабо выраженной зернистостью. Указанные признаки свидетельствуют об их незрелости. Вокруг мегакариоцитов почти нет или очень мало **отшнуровывающихся** тромбоцитов (вероятно, в связи с ускоренной отшнуровкой и быстрым выходом тромбоцитов в кровоток). При тяжелом обострении заболевания количество мегакариоцитов может временно резко снизиться вплоть до полного их исчезновения.

После выраженного кровотечения может обнаруживаться раздражение красного кроветворного ростка, что проявляется увеличением количества **нормобластов**.

*Исследование **трепанобиоптатов** костного мозга* (крыла подвздошной кости) производится очень редко, обычно при неинформативности **стеральной** пункции и с целью дифференциальной диагностики. В **трепанобиоптате** обнаруживается гиперплазия мегакариоцитарного ростка, соотношение между количеством жировой и кроветворной ткани нормальное.

Диагноз

В типичных случаях диагноз АИТП несложен. Он ставится на основании наличия **тромбоцитопении**, увеличенного или нормального количества мегакариоцитов в костном мозге после исключения всех других заболеваний, которые могли бы вызвать **тромбоцитопению**. Основные диагностические критерии АИТП представлены в табл. 25.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика АИТП предполагает исключение всех других заболеваний, которые могут сопровождаться **тромбоцитопенией**. Для этого следует тщательно проанализировать анамнез заболевания данного пациента, особенности клинической картины, в частности, особенности геморрагического синдрома, данные лабораторных исследований.

Перечень заболеваний, приводящих к развитию тромбоцитопении, велик и представлен в табл. 21.

Тромбоцитопения, обусловленная снижением продукции тромбоцитов в костном мозге, может наблюдаться при ряде заболеваний, которые могут быть сгруппированы по патофизиологическому принципу на 3 подгруппы: а) обусловленные **гипопротиферацией** или гипоплазией мегакариоцитарного ростка костного мозга; б) неэффективный **тромбоцитопозз**; в) метаплазия мегакариоцитарного ростка.

Аутоиммунная **тромбоцитопеническая** пурпура легко отличается от тромбоцитопении, обусловленных гипопротиферацией (гипоплазией)

Табл. 25. Диагностические критерии аутоиммунной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

Диагностические критерии	Примечания
Снижение количества тромбоцитов в периферической крови до уровня ниже $150 \times 10^9/\text{л}$, анизоцитоз тромбоцитов (макро- и микротромбоциты), пойкилоцитоз (изменение формы) и шизоцитоз (микрофрагменты) тромбоцитов	Необходимо исключить «псевдотромбоцитопению» при подсчете тромбоцитов с помощью автоматического цитометра в крови с добавлением ЭДТА, а также сателлитизм
Повышенное или нормальное количество мегакариоцитов в пунктате костного мозга без скоплений тромбоцитов вокруг них	При тяжелом обострении заболевания может быть временное снижение количества или даже полное исчезновение мегакариоцитов
Петехиально-синячковая геморрагическая сыпь на коже и кровотечения различной локализации и различной выраженности, сопровождающиеся удлинением времени кровотечения и ретракции сгустка	
Отсутствие спленомегалии	В редких случаях (у 2-3% больных) возможно небольшое увеличение селезенки, выявляемое обычно при УЗ-исследовании
Наличие антитромбоцитарных антител, направленных против тромбоцитарных антигенов GP IIb/IIIa и GP Ib/IX	Определение производится с помощью метода иммобилизации тромбоцитарных антигенов специфическими моноклональными антителами (МАРА)
Эффективность глюкокортикоидной терапии в достаточных дозах и спленэктомии (при неэффективности глюкокортикоидной терапии)	
Исключение наследственных форм тромбоцитопений и других заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопениями	

мегакариоцитарного роста или его метаплазией тем, что количество мегакариоцитов при АИТП увеличено или нормально, а при **гипопролиферации** (гипоплазии) или метаплазии мегакариоцитарного роста — резко снижено.

Гипоплазия мегакариоцитарного роста и выраженная **тромбоцитопения** наблюдается при **апластической анемии**. В отличие от АИТП, при апластической анемии наблюдаются резкое сокращение не только мегакариоцитарного, но и **миелоидного** и красного кроветворного ростков, а также замещение кроветворного костного мозга жировой тканью, что определяется в **трепанобиоптате**. При апластической анемии, в отличие от АИТП, определяется в периферической крови не только **тромбоцитопения**, но и выраженная анемия и лейкопения (панцитопения). Подробно об апластической анемии см. соответствующую главу.

Гипоплазия мегакариоцитарного ростка и тромбоцитопения наблюдаются при *острой и хронической алкогольной интоксикации*. Однако, в отличие от АИТП, при хронической алкогольной интоксикации довольно часто отмечаются **гепато- и спленомегалия** (в связи с формированием алкогольного цирроза печени); имеются анамнестические указания на злоупотребление алкоголем и признаки хронического алкоголизма (см. главу «Алкогольное поражение печени»). После прекращения злоупотребления алкоголем количество тромбоцитов в периферической крови восстанавливается. При **тромбоцитопении** алкогольного генеза тяжелого геморрагического синдрома обычно не наблюдается, нет увеличения количества мегакариоцитов в костном мозге.

Наследственная мегакариоцитарная гипоплазия может быть заподозрена, если геморрагический синдром и тромбоцитопения выявляются в раннем детстве, а также у кровных родственников, наблюдаются аномалии развития (костные аномалии, пороки развития внутренних органов, например, при **TAR-синдроме**, его описание приведено выше).

Наиболее частыми заболеваниями, приводящими к *неэффективному тромбоцитопозу*, являются **мегалобластная анемия** и **пароксизмальная ночная гемоглобинурия**, тяжелая степень **железодефицитной анемии**. Эти заболевания нетрудно отличить от АИТП, их диагностические критерии описаны в соответствующих главах.

Среди заболеваний, приводящих к метаплазии мегакариоцитарного ростка и сопровождающихся **тромбоцитопенией**, наиболее часто встречаются **лейкозы** и **метастатические карциномы**. При этих патологических состояниях сокращается **мегакариоцитарный** росток в связи с его метаплазией (замещением) **лейкозными** и **опухолевыми** клетками. Диагноз острого лейкоза в периоде развернутой клинической картины поставить нетрудно, окончательная верификация острого лейкоза производится на основании исследования **стерального пунктата**, в котором обнаруживается много **бластных** клеток (> 30% от всех клеток **миелограммы**). Подробно о диагностике лейкозов см. в соответствующей главе.

Метастазы злокачественных опухолей в костный мозг с тяжелой тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом обычно наблюдаются в периоде развернутых клинических проявлений злокачественной опухоли. Диагноз уточняется с помощью эндоскопического, рентгенологического, УЗ-методов исследования и биопсии (в зависимости от локализации опухоли). В **миелограмме** обнаруживаются резкое уменьшение количества мегакариоцитов и опухолевые клетки.

Тромбоцитопения может обнаруживаться также при **миеломной болезни**, **миелофиброзе**. Решающими методами диагностики миеломной болезни являются **стеральная пункция** (обнаружение **плазматизации** костного мозга) и электрофорез белков крови (обнаружение **М-градиента**). В диагностике **миелофиброза** ведущая роль принадлежит **трепанобиопсии** и гистологическому исследованию костного мозга (обнаружение **выраженного фиброза**). Кроме того, для миелофиброза, в отличие от АИТП, характерна выраженная спленомегалия. Подробно диагностика миеломной болезни и миелофиброза изложена в соответствующих главах.

Существует большая группа **тромбоцитопений**, обусловленная разрушением тромбоцитов. Наибольшее значение в этой группе имеют *аутоиммунные тромбоцитопении*. АИТП следует дифференцировать с вторичной аутоиммунной **тромбоцитопенией**. Заболевания, при которых развивается вторичная аутоиммунная **тромбоцитопения**, представлены в табл. 26.

Табл. 26. Заболевания, сопровождающиеся вторичной аутоиммунной *тромбоцитопенией*

Группы заболеваний	Нозологические формы
1. Лимфопролиферативные заболевания	Хронический лимфолейкоз Лимфомы (лимфоцитомы) и лимфосаркомы Макроглобулинемия Вальденстрема
2. Лимфогранулематоз	
3. Системные аутоиммунные заболевания соединительной ткани	Ревматоидный артрит Системная красная волчанка
4. Приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия	Синдром Фишера-Эванса
5. Органоспецифические аутоиммунные заболевания	Анкилозирующий спондилеоартрит Аутоиммунный гепатит Неспецифический язвенный колит Болезнь Крона Аутоиммунный тиреозит
6. Лекарственно-индуцированные аутоиммунные тромбоцитопении	
7. Вирусные инфекции	

Диагностика хронического лимфолейкоза, лимфом, лимфосарком, лимфогранулематоза, макроглобулинемии Вальденстрема, системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани и органоспецифических аутоиммунных заболеваний описана в соответствующих главах «Диагностика болезней внутренних органов».

При всех перечисленных заболеваниях появляются **аутоантитела** против тромбоцитов, что обуславливает **тромбоцитопению**. Особенно это выражено при системной красной волчанке. По данным Pujol, Ribera, Vilardell (1995), **антитромбоцитарные** антитела, направленные против **GP IIb/IIIa**, обнаруживаются у 60% больных системной красной волчанкой, но только у 34% из этих пациентов имелась выраженная тромбоцитопения.

Следует заметить, что при вторичных аутоиммунных **тромбоцитопениях** геморрагический синдром, как правило, не доминирует в клинической картине и выражена умеренно.

Синдром Эванса-Фишера

Синдром Эванса-Фишера — это сочетание приобретенной аутоиммунной тромбоцитопении и аутоиммунной гемолитической анемии.

Заболевание может протекать остро или хронически. Развитию острой формы нередко предшествует прием некоторых лекарственных препаратов, вирусная или бактериальная инфекция. В клинической картине на первый план выступает выраженный геморрагический синдром (кожная геморрагическая сыпь, кровотечения различной локализации), в дальнейшем достаточно быстро развивается гемолитическая анемия, обусловленная продукцией антиэритроцитарных антител.

Характерными изменениями анализа периферической крови являются нормохромная анемия, ретикулоцитоз, выраженная тромбоцитопения, нередко лейкопения. О наличии антиэритроцитарных антител свидетельствует положительная прямая реакция Кумбса (см. гл. «Гемолитическая анемия»). У 75% больных наблюдается увеличение селезенки. При исследовании пунктата костного мозга выявляется гиперплазия красного и мегакариоцитарного ростков.

Аутоиммунные тромбоцитопении, вызванные вирусной инфекцией

Вирусы могут быть причиной развития аутоиммунной тромбоцитопении. Основными механизмами вирус-индуцированной аутоиммунной тромбоцитопении являются:

- молекулярная мимикрия, определенное антигенное сходство между вирусами и тромбоцитами, вследствие чего противовирусные антитела взаимодействуют не только с вирусами, но и с тромбоцитами;
- усиление экспрессии молекул HLA-I и II классов, сходных с определенными участками вирусных геномов;
- изменение эндогенного иммунного ответа и эндогенных антигенов.

Основные виды вирусной инфекции, вызывающие развитие аутоиммунной тромбоцитопении, представлены в табл. 27.

Лекарственно-индуцированная аутоиммунная тромбоцитопения

Перечень препаратов, которые могут вызвать аутоиммунную тромбоцитопению, очень велик. Он приведен в табл. 28.

Принято считать, что наиболее часто аутоиммунная тромбоцитопения развивается при лечении гепарином, солями золота, блокаторами H_2 -рецепторов, рифампином, карбамазепином, вальпроевой кислотой.

Не доказано существование четких факторов риска развития лекарственно-индуцированной аутоиммунной тромбоцитопении. Вместе с тем достоверно установлено, что аутоиммунная тромбоцитопения при лечении препаратами золота чаще возникает у лиц с HLA-DR-3.

Лекарственно-индуцированные антитромбоцитарные антитела могут обладать или не обладать комплементактивирующей способностью. Наиболее изучены аутоиммунные тромбоцитопении при лечении хинидином/хинином и гепарином. Индуцированные хинином/хинидином антитела связываются с препаратом и специфическими тромбоцитарными антигенами — мембранными гликопротеинами GP IIb/IIIa и Ib/IX через Fa-фрагменты антител (Nieminen, Kekomaki, 1992). При тромбоцитопении, индуцированной ванкомицином и сульфаниламидами, антитела связываются с GP IIb/IIIa (Curtis, McFarland, Wu, 1994).

Табл. 27. Вирусы, вызывающие аутоиммунную **тромбоцитопению** (цит.: Е. К. Донюш, 1999)

Название вируса	Сроки возникновения и длительность тромбоцитопении	Механизм индукции аутоагрессии
Вирус кори	Транзиторная тромбоцитопения с 1-й недели заболевания, длительность — до 3 недель	Увеличение числа активированных Т-лимфоцитов, наличие цитотоксических аутоантител к нормальным лимфоцитам и антитромбоцитарных антител класса IgM
Вирус эпидемического паротита	Тромбоцитопения наблюдается редко, сроки не установлены	Прямой повреждающий эффект вируса и/или иммунного комплекса на тромбоцит
Вирус краснухи	Тромбоцитопения развивается через 1 неделю после появления сыпи, держится до 3 мес	Наличие аутоантител к GP Ib/IX и GP IIb/IIIa
Вирус гепатита А	Тромбоцитопения развивается редко, длительность не установлена	Наличие аутоантител к тромбоцитарным антигенам или иммунных комплексов
Т-лимфотропный вирус-1	Тромбоцитопения во время клинической манифестации Т-клеточного лейкоза или Т-лимфомы	?
Вирус иммунодефицита человека	Тромбоцитопения может быть презентацией ВИЧ-инфекции и сопровождать ее на всем протяжении, встречается у 10-40% взрослых и у 30% детей	Наличие аутоантител к GP IIb/IIIa и циркулирующих иммунных комплексов
Цитомегаловирус	Сроки появления тромбоцитопении не установлены	Поликлональная В-клеточная активация, молекулярная мимикрия
Вирус Эпштейна-Барра	Тромбоцитопения развивается через 1 мес от начала заболевания, продолжительность до 2 мес	Молекулярная мимикрия, поликлональная В-клеточная активация, наличие аутоантител к GP IIa/IIb
Вирус опоясывающего герпеса	Тромбоцитопения развивается через 1-2 недели после высыпаний	Наличие аутоантител к GP IIa/IIb, GP V мембраны тромбоцитов
Парвовирус В19	Тромбоцитопения не связана с наличием клиники заболевания	Цитотоксические антитела к лимфоцитам, повреждение тромбоцитов иммунными комплексами

Механизм развития аутоиммунной тромбоцитопении при лечении гепарином следующий. Вначале формируется комплекс, состоящий из гепарина и 4-го тромбоцитарного фактора, который в норме определяется на поверхности эндотелиальных клеток сосудов (возможно, он выделяется из циркулирующих в крови тромбоцитов). Далее образуют-

Табл. 28. *Лекарственные вещества, вызывающие аутоиммунную тромбоцитопению*

Аллопуринол	Дигоксин	Ранитидин
Алпренолол	Дилтиазем	Рифампин
Амиодарон (кордарон)	Дифенилгидантоин (дифенин)	Соли золота
Ампициллин	Имипрамин	Спинолактон
Амризон	Карбамазепин	Триметоприм- сульфетоксазол (бисептол)
Антазолин	Лидокаин	Фенилбутазон (бутадион)
Аспирин	Мепробамат	Фуросемид
Ацетазоламид (диакарб)	Метилдопа	Хинидин
Ацетаминофен	Метициллин	Хинин
Вальпроевая кислота	Миноксидил	Хлорталидон
Ванкомицин	Морфин	Хлортиазид
Гентамицин	Новобиоцин	Хлорфенирамин
Гепарин	Парааминосалициловая кислота (ПАСК)	Цефалексин
Героин	Пенициллин	Цефалотин
Дезипрамин	Прокаинамид	Циметидин
Диазепам		
Дигитоксин		

ся специфические IgG-антитела к комплексу гепарин + 4-й тромбоцитарный фактор, и таким образом, формируется иммунный комплекс, который связывается с Fc-рецептором на поверхности тромбоцита. Это приводит к деструкции тромбоцитов и выделению новых количеств 4-го тромбоцитарного фактора, что способствует в дальнейшем формированию новых иммунных комплексов.

Лекарственно-индуцированная аутоиммунная тромбоцитопения может внезапно осложниться тяжелым геморрагическим синдромом, проявляющимся распространенной кожной точечно-пятнистой геморрагической сыпью, кровотечениями различной локализации, выраженной тромбоцитопенией. Тяжесть геморрагического синдрома не всегда соответствует степени тяжести тромбоцитопении. Наблюдается тяжелый геморрагический синдром. Это заставляет предполагать, что, вероятно, иммунные комплексы значительно повреждают сосудистый эндотелий, что и определяет тяжесть геморрагического синдрома.

Тяжелая тромбоцитопения может развиваться у сенсibilизированных больных уже через несколько часов после приема хинидина, в то же время при первом приеме препарата для развития тромбоцитопении требуется около 7–8 дней.

Количество лекарственного препарата, необходимое для развития аутоиммунной тромбоцитопении, может значительно колебаться у разных больных. Так, например, Belkin (1967) сообщает, что 15 мг хинина, присутствующих в джине или тонике, достаточно для развития тяжелой тромбоцитопении и кровотечений у пациентов, предварительно сенсibilизированных к хинину («коктейльная пурпура»).

После отмены лекарственного препарата через несколько дней количество тромбоцитов в периферической крови постепенно начинает повышаться и приблизительно через 1–2 недели нормализуется. Тромбоцитопения, вызванная приемом препаратов золота, исчезает значительно медленнее (в течение нескольких недель или месяцев), потому что золото накапливается в тканях.

В диагностике лекарственно-индуцированной аутоиммунной тромбоцитопении большое значение имеет установление зависимости ее развития от приема препарата и восстановление нормального количества тромбоцитов после прекращения его приема.

Тромбоцитопения при беременности

Тромбоцитопения при беременности может быть иммунного и неиммунного генеза (McGae, Samuels, Schreiber, 1992; Kaplan, Forestier, Dreyfus, 1995). Тромбоцитопения наблюдается у 7% беременных (Burgows, Kelton, 1993), чаще всего в третьем триместре. В большинстве случаев количество тромбоцитов колеблется между $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ и только у 1% беременных женщин оно ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.

Механизм развития тромбоцитопении при беременности окончательно не выяснен. Одним из механизмов развития тромбоцитопении беременных является образование антитромбоцитарных антител. Эти антитела проходят через плаценту и могут вызывать развитие тромбоцитопении и тяжелые кровотечения у новорожденного, особенно опасными являются внутримозговые кровотечения.

Тромбоцитопения достаточно часто наблюдается при преэклампсии — в 10–35% случаев (Ahmed и соавт., 1993), а при тяжело протекающей эклампсии — даже у 50% беременных (Bukowski и соавт., 1976).

Тромбоцитопения наблюдается также при атипичной форме гестоза — HELLP-синдроме.

HELLP-синдром

Описан Вейнстейном в 1982 г. Первые буквы названия синдрома обозначают первые буквы основных клинических проявлений: Hemolysis — гемолиз, Elevated Liver enzymes — повышение активности печеночных ферментов и Low Platelets — уменьшение количества тромбоцитов. HELLP-синдром сопровождается высокой материнской (до 75%) и перинатальной смертностью (до 79%).

Гемолиз эритроцитов является одним из характернейших признаков этого синдрома. Он обусловлен прохождением эритроцитов через измененные микрососуды плаценты. При HELLP-синдроме имеется дисбаланс между синтезом в эндотелии сосудов плаценты простаглицлина (обладает вазодилатирующим и антиагрегантным эффектом) и тромбоксаном (обладает вазоконстрикторным и проагрегантным эффектом). Развивается дефицит простаглицлина, наступает вазоконстрикция в области плаценты, в сосудах формируются микротромбы, повреждается эндотелий, развивается микроангиопатия плаценты. Вследствие указанных нарушений у больных развивается микроангиопатическая

гемолитическая анемия с характерной фрагментацией эритроцитов в периферической крови, ретикулоцитозом. При разрушении эритроцитов освобождаются фосфолипазы, кроме того, в материнский кровоток поступает плацентарный тромбопластин. Эти факторы приводят к развитию хронического ДВС-синдрома, повышению адгезии и агрегации тромбоцитов, и в итоге — к тромбоцитопении потребления. Депозиты фибрина откладываются в почках, печени, происходит блокада кровотока во внутрисосудистых синусах, что обуславливает дегенерацию гепатоцитов. В некоторых случаях нарушение кровотока в печени вызывает развитие некрозов гепатоцитов и субкапсулярную гематому.

В развитии HELLP-синдрома определенное значение имеет развитие аутоиммунных реакций, в частности, аутоиммунное повреждение эндотелия.

HELLP-синдром развивается, как правило, в III триместре беременности (34–35 нед.), а в 30% случаев — в первую неделю после родов.

Клинически HELLP-синдром проявляется болями в области правого подреберья, эпигастрии, тошнотой, рвотой, головной болью, желтухой, кровоизлияниями в местах инъекций, увеличением и болезненностью печени. Довольно быстро развивается клиника печеночной недостаточности, появляются судороги, возможно коматозное состояние.

Лабораторные данные весьма характерны — анемия, тромбоцитопения, выраженная неконъюгированная гипербилирубинемия, значительное повышение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, увеличение уровня креатинина и мочевины в крови. Могут наблюдаться изменения лабораторных показателей системы гемостаза — удлинение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени, снижение уровня фибриногена в крови.

Наиболее частыми осложнениями HELLP-синдрома являются преждевременная отслойка плаценты (в 22% случаев), острая почечная недостаточность (у 8% больных), кровоизлияния в печень, острая печеночная недостаточность.

Повышенное разрушение и потребление тромбоцитов, обусловленное неиммунологическими механизмами

Существует большой перечень причин и заболеваний, которые приводят к развитию тромбоцитопении неиммунологического генеза (табл. 29).

Наиболее клинически значимыми являются гемолитико-уремический синдром, тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Клиническая картина и диагностические критерии этих заболеваний изложены в соответствующих главах.

Тромбоцитопении, обусловленные разрушением тромбоцитов на патологически измененной поверхности сосудов

Тромбоциты могут легко повреждаться при взаимодействии с патологически измененным эндотелием сосудов. Это наблюдается при мит-

Табл. 29. Причины неиммунологических **тромбоцитопений** (Levine, 1999)

Группы заболеваний	Нозологические формы
1. Диффузная тромбоцитическая микроангиопатия	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ДВС-синдром
2. Локализованная тромбоцитическая микроангиопатия	Гемолитико-уремический синдром
3. Патология внутренней поверхности сосудов	Протезированные клапаны сердца Катетеризация и протезирование сосудов Коронарные шунты Аппараты искусственного кровообращения
4. Смешанная группа	Ожоги; криопатии; гипотермия; применение препаратов, вызывающих агрегацию тромбоцитов; пребывание в условиях повышенного атмосферного давления

ральном и аортальном стенозах, искусственных клапанах сердца, резко выраженном атеросклерозе артерий, метастазах рака, поражениях сосудов почек, введении в артерии различных катетеров, имплантации механического сердца, **аорто-коронарном** шунтировании. Контакт тромбоцитов с чужеродной (при протезировании клапанов сердца) или патологически измененной поверхностью сосудов приводит к повреждению тромбоцитов, их разрушению и тромбоцитопений.

Развивающаяся при названных состояниях **тромбоцитопения** сопровождается также дефектом тромбоцитов, что проявляется удлинением времени кровотечения. Продолжительность жизни тромбоцитов укорочена.

Тромбоцитопений смешанного генеза, не обусловленные иммунологической деструкцией

Обширные ожоги сопровождаются умеренно выраженной тромбоцитопенией, не обусловленной иммунологической деструкцией. Механизм развития этой тромбоцитопении не выяснен окончательно. Тромбоцитопения может быть значительно выраженной и сопровождаться геморрагическим синдромом при осложнении ожогов инфекцией или ДВС-синдромом.

Тромбоцитопения при гипотермии

В экспериментальных условиях (in vitro) при температуре ниже 37° С тромбоциты усиливают адгезивную функцию, становятся выпуклыми, подвергаются различным морфологическим изменениям. Эти процессы обычно обратимы. При продолжающемся охлаждении значительно повышается агрегация тромбоцитов. При **гипотермической** анестезии может происходить секвестрация тромбоцитов в селезенке и печени, что приводит к тромбоцитопении. У человека в условиях хирургической гипотермии (ниже 25° С) развивается обратимая тромбоцитопения, обыч-

но не проявляющаяся выраженной клинической симптоматикой. У некоторых больных **тромбоцитопения персистирует** после согревания больного и может вызвать тяжелые геморрагические проявления. Тромбоцитопения описана у больных, подвергшихся переохлаждению (замерзанию), а также у пациентов, страдающих метастатическим раком печени и подвергшихся криотерапии (Cozzi, Stewart, Morris, 1994).

Тромбоцитопения является постоянным симптомом *постдекомпрессионной болезни*.

Снижение количества тромбоцитов в крови может наблюдаться также при тяжелом *кровотечении*, а также при массивных *трансфузиях* (тромбоцитопения разведения или *дiluции*).

Тромбоцитопения также может наблюдаться под влиянием ристоцетина, усиливающего взаимодействие фактора фон Виллебранда с рецепторами тромбоцитов и вызывающего их *агглютинацию*.

Тромбоцитопения, обусловленная нарушением распределения пулов тромбоцитов

К этой группе принадлежит **тромбоцитопения**, обусловленная значительным увеличением селезеночного пула тромбоцитов — *секвестрацией* тромбоцитов. В норме от 35 до 45% всех циркулирующих в крови тромбоцитов захватывается (секвестрируется) селезенкой, из которой они могут в случае необходимости снова возвратиться в систему кровообращения.

Селезеночный пул тромбоцитов, т.е. секвестрация тромбоцитов может **увеличиваться** при заболеваниях, сопровождающихся **спленомегалией**. Наиболее часто заболевания — это цирроз печени с *портальной гипертензией*, саркоидоз и другие **гранулематозные** заболевания, лейкозы и **лимфомы**, синдром **Фелти**, болезни накопления липидов (болезнь Гоше и другие). В наиболее выраженных случаях в селезенке может секвестрироваться до 80–90% циркулирующих тромбоцитов (Davis, 1998).

Патофизиология **тромбоцитопений** при заболеваниях, протекающих со **спленомегалией**, окончательно не выяснена. Один из возможных механизмов — очень медленное прохождение крови через сосудистую систему селезенки и задержка тромбоцитов в ее **ретикулоэндотелиальной** системе. Тромбоциты селезеночного пула находятся в определенном динамическом соотношении с циркулирующим в крови **тромбоцитарным** пулом и могут мобилизоваться и поступить в кровь после инъекции адrenalина или **тромбоцитэфереза** (Wadenvik, Kutti, 1987).

Установлена также возможность ускоренного разрушения тромбоцитов при **тромбоцитопениях**, связанных с патологией селезенки (Noguchi, Hirai, Aoki, 1995). С помощью изотопных методов исследования установлено укорочение жизни тромбоцитов у больных циррозами печени и портальной гипертензией. Этот механизм развития тромбоцитопений у данной группы больных исследователи склонны считать главным.

Диагностика **тромбоцитопении**, обусловленной секвестрацией тромбоцитов в селезенке, обычно не сложна, так как имеются клиническая картина основного заболевания и выраженная **спленомегалия**.

При исследовании периферической крови обнаруживается синдром панцитопении (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Количество тромбоцитов в крови у больных циррозом печени может быть даже меньше $20 \times 10^9/\text{л}$, но такая значительная тромбоцитопения наблюдается редко.

Синдром спленомегалии в сочетании с панцитопенией обозначается также термином **гиперспленизм**. У больных гиперспленизмом тромбоциты имеют меньшие размеры по сравнению с тромбоцитами при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре, что может даже служить дифференциально-диагностическим признаком между АИТП и тромбоцитопенией, связанной с увеличением селезенки.

При исследовании **пунктатов** костного мозга больных с синдромом гиперспленизма определяется умеренное повышение количества мегакариоцитов.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Тромбоцитопатии — группа геморрагических диатезов, обусловленных нарушением функционального состояния тромбоцитов (качественные нарушения функции тромбоцитов) наследственного или приобретенного генеза.

Тромбоцитопатии подразделяются на наследственные и приобретенные, в свою очередь, наследственные Тромбоцитопатии подразделяются в зависимости от характера нарушений функции тромбоцитов: нарушение **адгезии**, агрегации или расстройства освобождения **внутри**тромбоцитарных субстанций (табл. 30).

Наследственные Тромбоцитопатии

Дефект адгезии тромбоцитов

Синдром Бернарда-Сулье

Синдром Бернарда-Сулье — редкое наследственное нарушение преимущественно адгезивной функции тромбоцитов, обусловленное дефектом гликопротеинов **тромбоцитарной** мембраны. Описано впервые в 1948 г. под названием «врожденная геморрагическая **тромбоцитарная** дистрофия».

Патогенез

Адгезия тромбоцитов — это прилипание тромбоцитов к какой-либо поверхности, исключая поверхность других тромбоцитов. Повреждение сосудистого эндотелия обнажает такие **субэндотелиальные** компоненты, как коллаген и базальная мембрана. Когда нормальные тромбоциты вступают в контакт с этими веществами, происходят изменения формы тромбоцитов, экспонируется связанный с их мембраной **гликопротеин**, и тромбоциты прилипают к измененной (чужеродной)

Табл. 30. Классификация тромбоцитопатий (Levine, 1999), с изм.

Типы тромбоцитопатий	Нозологические формы
I. Наследственные тромбоцитопатий	
1. Дефект адгезии	Синдром Бернарда-Сулье
2 Дефект агрегации	Тромбастения Гланцмана
3 Дефект секреции внутритромбоцитарных субстанций (болезни пула накопления)	
3.1. Патология α -гранул	Синдром серых тромбоцитов
3.2. Патология δ -гранул (плотных телец)	Болезнь пула хранения: изолированный дефицит плотных телец Синдром Германского-Пудлака Синдром Чедиака-Хигаси Синдром Вискотта-Олдрича Тромбоцитопения с отсутствием луча (TAR-синдром)
3.3 Дефицит α - и δ -гранул	
3.4. Дефект передачи рецептор-опосредованного сигнала	Нарушенное высвобождение арахидоновой кислоты Дефицит циклооксигеназы Дефицит тромбоксансинтетазы Патология рецепторов тромбоксана A_2 Дефект мобилизации кальция
3.5. Дефект коагуляционной активности тромбоцитов	
4 Нарушения функции тромбоцитов смешанного генеза	Наследственная макροтромбоцитопатия с нейросенсорной глухотой
II. Приобретенные тромбоцитопатий	
1. Лекарственно-индуцированные	
2. При ХПН	
3. При заболеваниях кроветворной системы	Гемобластозы парапротеинемические Миелопролиферативные заболевания Острый нелимфобластный лейкоз Миелодиспластический синдром
4. При ДВС-синдроме и активации фибринолиза	
5. При циррозах печени	
6 При злокачественных опухолях	
7 При заболеваниях эндокринной системы	Нарушения функции щитовидной железы Нарушение функции яичников
8. При дефиците витамина С	
9 При лучевой болезни	
10. При тромбоцитопатиях потребления	Большие тромбозы Гигантские ангиомы
11 При массивных гемотрансфузиях, инфузиях реополиглокина	
12. При системных аутоиммунных заболеваниях	Системная красная волчанка

поверхности. Тромбоцитарный мембранный гликопротеиновый комплекс GP Ib-V-IX вступает во взаимодействие с фактором фон Виллебранда, который фиксируется на обнаженном субэндотелии поврежденного сосуда. Такое взаимодействие далее вызывает адгезию тромбоцитов. Для адгезии тромбоцитов в мелких сосудах необходимо взаимодействие фактора фон Виллебранда и GP Ib-IX, а GP V для этого не нужен (Nurden, 1993). В крупных артериях GP Ib-V-IX и фактор фон Виллебранда не являются необходимыми для адгезии тромбоцитов к субэндотелию (Legrand, Karniguiah, Lefrancier, 1981).

Синдром Бернарда-Сулье — врожденное заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным путем. При синдроме Бернарда-Сулье имеется врожденный дефект (количественный или качественный) мембранного гликопротеинового комплекса GP Ib/IX/V в тромбоцитах и мегакариоцитах (Tomer, Scharf, McMillan, 1994).

GP Ib — поверхностный мембранный гетеродимер, состоящий из α -цепи (Ib α) и β -цепи (Ib β).

Гликопротеин Ib образует нековалентный комплекс с GP IX. GP V тоже может подвергаться изменениям при синдроме Бернарда-Сулье, но вне связи с комплексом GP Ib/IX. Как указывалось выше, для осуществления адгезивной функции тромбоцитов в ранних фазах первичного гемостаза необходимо взаимодействие фактора фон Виллебранда с GP Ib/IX.

Утрата GP Ib/IX вызывает нарушение адгезии тромбоцитов к сосудистому эндотелиальному матриксу и агрегационной функции тромбоцитов в присутствии ристоцетина.

В настоящее время установлено, что при синдроме Бернарда-Сулье имеются мутации генов, контролирующих синтез гликопротеинов Iba и IX. Генетическая мутация и отсутствие любого из гликопротеинов GP Iba, GP Ib β или GP IX приводят к резко выраженному снижению экспрессии комплекса GP Ib/IX на поверхности тромбоцитов (Meyer, Kresbach, Haring, 1993). GP V не рассматривается как обязательная предпосылка для экспрессии на поверхности тромбоцитарной мембраны комплекса GP Ib/X.

Описаны также формы синдрома Бернарда-Сулье, при которых у больных имеется лишь снижение количества мембранных тромбоцитарных гликопротеинов, но преимущественно функционально неактивных (de la Salle, Baas, Lanza, 1995).

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением заболевания является геморрагический синдром различной степени выраженности. При тяжелой степени заболевания геморрагии возникают уже при рождении или в раннем детском возрасте, при средней степени тяжести кровотечения появляются в более поздние сроки и менее выражены.

Легкие формы заболевания проявляются слабо выраженным геморрагическим синдромом, но возможны в отдельных случаях и тяжелые кровотечения.

У больных могут быть носовые, десневые, желудочно-кишечные, почечные, легочные кровотечения, возможно **внутримозговое** кровоизлияние. Очень обильными могут быть менструальные кровотечения, особенно **ювенильные**, и кровотечения в родах. Характерно также появление геморрагической сыпи «**синячкового**» типа на коже. Возможны достаточно выраженные посттравматические и послеоперационные кровотечения.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Наиболее характерные изменения наблюдаются со стороны тромбоцитов. Количество тромбоцитов может быть снижено умеренно или даже значительно, но это — признак непостоянный.

Важным диагностическим признаком является наличие **анизоцитоза** тромбоцитов, причем доминируют «гигантские» тромбоциты. Большинство тромбоцитов имеет диаметр 2.5–8 мкм, средний объем около 12.5 фл (норма 7.5 ± 1.5 фл). В «гигантских» тромбоцитах иногда обнаруживаются гроздевидные гранулы («**псевдонуклеолы**»).

Продолжительность жизни тромбоцитов укорочена в среднем до 4 дней.

Количество эритроцитов в крови обычно нормальное, но при выраженных и повторяющихся кровотечениях развивается **гипохромная анемия**.

Количество лейкоцитов нормальное, изменений лейкоцитарной формулы нет.

Исследование гемостаза обычно выявляет удлинение времени кровотечения.

Ретракция кровяного сгустка и агрегация тромбоцитов под влиянием **аденозиндифосфата**, **адреналина**, **коллагена** нормальные. Однако агрегация тромбоцитов в присутствии **ристоцетина** резко нарушена и не нормализуется после добавления нормальной плазмы, содержащей фактор фон **Виллебранда**.

В последние годы разработаны иммунологические методики определения уровня **GP Ib/IX/V** в тромбоцитах.

Снижение уровня **GP Ib/IX** верифицирует диагноз синдрома **Бернарда-Сулье**.

Дефект агрегации тромбоцитов

Тромбастения Гланцмана

Тромбастения Гланцмана — наследственное **аутосомно-рецессивное** заболевание, характеризующееся нарушением агрегации тромбоцитов и пожизненной склонностью к кровотечениям, что обусловлено количественным и качественным дефектом мембранного тромбоцитарного гликопротеинового комплекса **GP IIb/IIIa**.

Как известно, агрегация тромбоцитов характеризуется тем, что активированные тромбоциты взаимодействуют друг с другом с помощью **гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa**. Комплекс **IIb/IIIa** являет-

ся своеобразным рецептором для фибриногена. Он взаимодействует с GP IIb/IIIa-комплексом и служит связующим «мостиком» между тромбоцитами в процессе агрегации.

При тромбастении Гланцмана установлен дефицит или аберрация одного из гликопротеинов и тромбоцитарной мембраны IIb или IIIa. GP IIb/IIIa — это кальций-зависимый гетеродимерный комплекс, который относится к семейству интегриновых клеточных рецепторов ($\alpha\text{IIb}\beta_3$) и может связывать фибриноген, фибронектин, витронектин и фактор фон Виллебранда.

Гены, контролирующие синтез GPIIb и GPIIIa, локализируются на длинном плече хромосомы 17 (17; q21–22). При тромбастении Гланцмана имеется генетический дефект синтеза одного из названных гликопротеинов, в результате чего нарушается образование гетеродимерного комплекса GPIIb/IIIa. Это приводит к нарушению связывания фибриногена тромбоцитами после их активации и, следовательно, к нарушению агрегации, так как фибриноген является кофактором агрегации.

Клиническая картина

У большинства больных клиническая симптоматика болезни появляется в раннем возрасте (до 5–6 лет), нередко уже при рождении. Заболевание проявляется «синячковой» сыпью на коже различных участков тела, носовыми, десневыми, желудочно-кишечными, почечными кровотечениями. Расслаивающие гематомы и гемартрозы не характерны. Менструальные кровотечения могут быть очень обильными. Большую опасность могут представлять посттравматические, послеоперационные геморрагии, а также кровотечения в родах. В целом прогноз при этом заболевании считается все-таки благоприятным, так как смерть от тяжелых кровотечений наступает редко. По мере увеличения возраста выраженность геморрагического синдрома значительно уменьшается.

У гетерозигот заболевание протекает практически бессимптомно, но лабораторные исследования выявляют ряд нарушений.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. При выраженных и повторяющихся кровотечениях может развиваться гипохромная анемия.

Количество лейкоцитов обычно нормальное, изменений лейкоцитарной формулы, как правило, нет.

Количество тромбоцитов при тромбастении Гланцмана нормальное, морфологических изменений при световой микроскопии не обнаруживается. При просмотре мазков крови обращает на себя внимание «разобщенность» тромбоцитов, они далеко расположены друг от друга, что объясняется дефектом агрегации.

Исследование гемостаза. Характерными изменениями являются удлинение времени кровотечения, нарушение ретракции сгустка, резко выраженное снижение агрегации тромбоцитов под влиянием аденозиндифосфата, коллагена, адреналина, тг эмбина. Ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов и коагуляционные тесты нормальные.

С помощью метода с использованием **моноклональных** антител можно определить дефицит **GP IIb/IIIa** в тромбоцитах.

Различают 3 формы **тромбастении Гланцмана** в зависимости от содержания в тромбоцитах **GP IIb/IIIa**, способности связывать фибриноген и ретракции сгустка (табл. 31).

Табл. 31. *Формы тромбастении Гланцмана*

Форма	Содержание GP IIb/IIIa	Фибриногенсвязывающая способность	Ретракция сгустка
Тип-1	< 5%	Отсутствует или резко снижена	Отсутствует
Тип-2	10–20%	Присутствует	Нормальная или умеренно нарушена
Вариантная	> 50%	Вариабельна	Вариабельна

Дефект секреции внутритромбоцитарных субстанций

Нарушение секреции **внутритромбоцитарных** субстанций может быть обусловлено дефектом или дефицитом **α -**, **δ -гранул** или одновременно дефектом обоих типов гранул, или патологией передачи рецепторно-медиаторных сигналов.

Патология α -гранул (синдром серых тромбоцитов)

Патогенез

Синдром серых тромбоцитов является редким заболеванием с **ауто-сомно-доминантным** путем передачи. Характеризуется селективным дефицитом количества **α -гранул** в тромбоцитах и содержащихся в них веществ. В **мегакариоцитах** на ранних этапах развития формируются **а-гранулы**, но в процессе созревания **мегакариоцитов** количество их резко снижается, и в зрелых мегакариоцитах имеются лишь единичные, патологически измененные **α -гранулы**. Резкое снижение количества **а-гранул** в мегакариоцитах хорошо выявляется с помощью электронной микроскопии. Одновременно в **α -гранулах** резко **снижается** количество **β -тромбоглобулина**, фибриногена, **фибронектина**, фактора фон Виллебранда, 4-го пластиночного фактора, тромбоцитарного ростового фактора и **тромбоспондина**. Эти белки могут синтезироваться в **α -гранулах**, но процесс накопления этих веществ в **α -гранулах** резко нарушен. **Лизосомы**, митохондрии и плотные тельца присутствуют в тромбоцитах в нормальном количестве в «серых» тромбоцитах, содержание **серотонина** и **адениновых нуклеотидов** в плотных тельцах нормальное. «Серые» тромбоциты продуцируют нормальное количество **тромбоксана**. Наряду с этим плотная **тубулярная** система, которая является местом накопления кальция и **циклооксигеназы**, патологически изменена, что имеет значение в нарушении агрегации тромбоцитов.

Клиническая картина

Для синдрома «серых» тромбоцитов характерны умеренные геморрагические проявления в виде «**синячковой**» геморрагической сыпи на коже, нетяжелых кровотечений носа, десен и других локализаций, обильных менструаций. Однако в ряде случаев наблюдается значительно выраженный геморрагический синдром.

Лабораторные данные

Общий анализ крови — отмечаются умеренная **тромбоцитопения** ($60-100 \times 10^9/\text{л}$) и увеличение размеров тромбоцитов. При микроскопии мазков крови тромбоциты выглядят голубыми или серо-голубыми, кажутся размытыми, содержат вакуоли. Других значительных изменений анализа крови, как правило, нет. При частых кровотечениях может развиться гипохромная анемия.

Электронная микроскопия препаратов крови и костного мозга выявляет характерные изменения: почти полное отсутствие α -гранул в тромбоцитах и **мегакариоцитах**. Имеющиеся α -гранулы выглядят маленькими, с нарушенной структурой.

Исследование гемостаза. У больных с синдромом «серых» тромбоцитов отмечается удлинение времени кровотечения. Агрегация тромбоцитов, индуцированная **аденозиндифосфатом**, адреналином, **арахидоновой кислотой**, **обычно** нормальная, а при использовании тромбина и коллагена могут быть получены вариабельные результаты (у некоторых больных агрегация нарушена, у других — нормальная).

Продолжительность жизни тромбоцитов укорочена.

*Исследование **пунктата** костного мозга*. В **пунктате** костного мозга, как правило, количество тромбоцитов нормальное. В **трепанобиоптате** костного мозга обнаруживается повышенное количество ретикулиновых волокон, иногда в виде грозди вокруг мегакариоцитов. Вместе с тем клинических признаков миелофиброза у больных нет.

Патология δ -гранул (плотных телец)

Дефицит дельта-гранул (дефицит плотных телец, болезнь пула накопления)

Заболевание передается **аутосомно-доминантно**. У отдельных больных имеется изолированный дефицит плотных телец, у других — дефицит плотных телец сочетается с другими дефектами, такими как альбинизм (синдром **Германского-Пудлака**) или иммунодефицитным состоянием (синдром **Вискотта-Олдрича**).

При дефицита δ -гранул (дефиците плотных телец) нарушается высвобождение веществ, которые в норме накапливаются в плотных тельцах — **адениновых нуклеотидов** и **серотонина**. В тромбоцитах повышено соотношение **АТФ:АДФ**, что обусловлено изменением соотношения метаболического и гранулярного пулов нуклеотидов. Превращение АТФ в инозинмонофосфат и **гипоксантин** происходит нормально, не нарушено также высвобождение АТФ. В тромбоцитах снижено содержание

серотонина, кальция и пиррофосфата, которые содержатся в плотных тельцах. В тромбоцитах снижены также **коллаген-индуцированная** продукция простагландинов E_2 и E_{2a} и потенцирующий эффект простагландина E_2 на реакции высвобождения содержимого гранул. Вместе с тем тромбоциты сохраняют способность превращать **арахидоновую** кислоту в **простагландиновые** метаболиты (PgG_2 , PgH_2 , тромбоксан A_2).

Клиническая картина

Больные с дефицитом плотных телец в тромбоцитах (болезню пула накопления) страдают геморрагическим диатезом, который может быть незначительным или умеренно выраженным. Наиболее характерными клиническими признаками болезни являются геморрагические высыпания на коже, носовые кровотечения, посттравматические или послеоперационные кровотечения, меноррагии.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Может иметь место умеренное снижение количества тромбоцитов (не у всех больных). Количество эритроцитов и содержание гемоглобина обычно нормально, при частых кровотечениях, обильных менструациях наблюдается гипохромная анемия. Патологических отклонений со стороны лейкоцитов нет.

Исследование гемостаза. У больных отмечается удлинение времени кровотечения. Изучение **агрегационной** функции тромбоцитов выявляет нарушение агрегации в присутствии коллагена и отсутствие второй волны в тестах с использованием **аденозиндифосфата**, адреналина и низких концентраций тромбина. Агрегация с **ристоцетином** нормальная.

Электронная микроскопия препаратов крови выявляет уменьшение количества плотных гранул в тромбоцитах или опустошенные гранулы. Наряду с этим обнаруживаются морфологические изменения в виде централизации органелл. Количество α -гранул нормальное, **лизосомы** не изменены.

Диагноз

Диагноз этого вида **тромбоцитопатии** сложен и основывается преимущественно на специальных методах исследования, включающих изучение пула накопления **адениновых нуклеотидов** (с помощью люминесцентного **агрегометра**), выделения серотонина; электронную микроскопию; проточную цитометрию.

Синдром Германского-Пудлака

Синдром Германского-Пудлака — редкое наследственное **аутосомно-доминантное** заболевание, характеризующееся сочетанием дефицита плотных гранул тромбоцитов с альбинизмом (отсутствием пигмента в коже, радужке) и отложением пигмента церозина в ретикуло-эндотелиальной системе. В тромбоцитах при этом заболевании отсутствует **гранулофизин** — белок, который частично гомологичен с белками, находящимися в мембранах лизосом и меланосом (Nishibori, Cham, McNichol, 1993).

Клинически заболевание проявляется геморрагическим синдромом (кожные кровоизлияния, эпизодами нерезко выраженных кровотечений различной локализации, альбинизмом (депигментация кожи), удлинением времени кровотечения. При тяжелом течении синдрома **Германского-Пудлака** возможно развитие легочного фиброза и воспалительных заболеваний толстого кишечника в связи с инфильтрацией легких и кишечника **ретикулоэндотелиальных** клеток, содержащих пигмент церозин.

При электронной микроскопии обнаруживается резкое уменьшение или даже отсутствие плотных **δ -гранул** и нормальное количество **α -гранул**.

Синдром Чедиака-Хигаси

Синдром Чедиака-Хигаси — врожденная патология, передающаяся **аутосомно-доминантным** путем и характеризующаяся **нейтропенией**, дефектом фагоцитарной функции **нейтрофильных гранулоцитов**, рецидивирующими инфекциями, наличием гигантских цитоплазматических гранул в **нейтрофилах** и лимфоцитах, отсутствием пигментации кожи и радужной оболочки (альбинизм). Одновременно у больных наблюдаются **тромбоцитопения**, увеличение длительности кровотечения, снижение содержания **серотонина** и увеличение соотношения АТФ и АДФ в тромбоцитах (признак дефицита **δ -гранул**). Агрегационная функция при проведении тестов с АДФ, адреналином, коллагеном, **арахидоновой** кислотой нарушена, вторая волна агрегации отсутствует. Указанные нарушения функции тромбоцитов обуславливают появление геморрагического синдрома различной степени выраженности.

На более поздних стадиях заболевания появляются **гепатоспленомегалия**, **лимфаденопатия** с морфологией лимфоузлов, сходной с лимфомой, **нейропатия**.

Характерным клиническим проявлением синдрома Чедиака-Хигаси является альбинизм. Кожа, волосы, глаза больных значительно светлее, чем у здоровых людей, обесцвечены. У многих больных волосы кажутся серебристыми, очень выражена светобоязнь.

Нарушенная фагоцитарная функция лейкоцитов обуславливает частые и рецидивирующие инфекции у больных, чаще всего вызванные стафилококками

Синдром Вискотта-Олдрича

Синдром Вискотта-Олдрича — **иммунодефицитный** синдром, характеризующийся **тромбоцитопенией**, малой величиной тромбоцитов, рецидивирующими инфекциями и экземой. Заболевание сцеплено с X-хромосомой, наследуется по рецессивному типу, встречается с частотой 3.6–5.7 на 1 млн. новорожденных, болеют мальчики.

Клинические проявления

Синдром Вискотта-Олдрича проявляется уже в первые недели жизни. Характерными являются геморрагический синдром (**петехии** на коже

и видимых слизистых оболочках, экхимозы, носовые кровотечения, мелена); частые, тяжело протекающие инфекции (гнойные отиты, пневмонии, бронхиты), экзема. В последующем симптоматика заболевания становится еще более выраженной, дети отстают в росте, физическом развитии, наблюдаются длительные и тяжелые кровотечения (иногда после незначительных травм) и генерализованная, очень плохо поддающаяся лечению экзема; присоединяются гнойничковые заболевания кожи.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. В анализе периферической крови обнаруживают анемию гипохромного характера, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, эозинофилию, лимфопению, тромбоцитопению, увеличение СОЭ.

Тромбоцитопения бывает различной степени выраженности. Тромбоциты больных маленькие (диаметр менее 2 мкм), псевдоподии имеются лишь у отдельных тромбоцитов.

Электронная микроскопия препаратов крови — выявляет большое количество маленьких тромбоцитов и сниженное количество или полное отсутствие α -гранул, δ -гранул (плотных телец), митохондрий.

Исследование функционального состояния тромбоцитов. Продолжительность жизни тромбоцитов укорочена. Нарушены адгезия и агрегация тромбоцитов.

Иммунологический анализ крови. Характерными являются увеличение содержания в крови IgA, IgD, IgE и уменьшение IgM, нормальный или даже повышенный уровень IgG. Наряду с этим определяется увеличение уровня IgG в тромбоцитах. Характерно также снижение содержания в крови Т-лимфоцитов.

Следует отметить, что иммунологическая недостаточность развивается постепенно и становится более выраженной по мере увеличения возраста больных.

Большинство больных умирает в раннем или дошкольном возрасте. Наиболее частыми причинами смерти являются генерализованные инфекции, геморрагический синдром.

Тромбоцитопении с отсутствием луча

При тромбоцитопении с отсутствием луча (TAR-синдроме) также имеет место патология δ -гранул. Это заболевание описано выше.

Дефицит α - и δ -гранул

У некоторых больных может одновременно иметь место дефицит плотных телец и α -гранул (Weiss, Witte, Kaplan, 1979; Weiss, Lages, 1981). При изучении агрегации тромбоцитов таких больных выявляется дефект первичной и второй волн агрегации, причем эти изменения более выражены, чем при изолированном дефекте плотных телец. Клиническое течение заболевания аналогично клиническим проявлениям при дефиците плотных телец.

Дефект передачи рецептор-опосредованного сигнала и секреции

Патология секреции тромбоцитами биологически активных веществ может быть обусловлена патологией мембранных рецепторов к специфическим агонистам или пострецепторными механизмами. Существуют различные дефекты **тромбоцитарной** функции, характеризующиеся дефектами агрегации и секреции в пробе с аспирином.

Эта группа **тромбоцитопатий** характеризуется удлинением времени кровотечения, нормальным количеством тромбоцитов в периферической крови, нарушением агрегационной функции тромбоцитов в пробах с различными агонистами (снижение вторичной волны агрегации при применении аденозиндифосфата, адреналина и различные нарушения агрегации и секреции в пробе с коллагеном). Наряду с этим агрегация тромбоцитов и секреция нормальны в пробе с ристотетином.

Клиническая картина этой группы тромбоцитопатий довольно однотипна и характеризуется умеренно выраженной геморрагической сыпью «**синячкового**» типа, кровоточивостью десен и других **слизистых** оболочек, умеренно выраженными кровотечениями различных локализаций, особенно после травм и оперативных вмешательств.

В настоящее время известны следующие клинические формы нарушения секреции активных веществ тромбоцитами.

Нарушение высвобождения арахидоновой кислоты

Этот вид тромбоцитопатий характеризуется нормальной агрегацией тромбоцитов, нормальной продукцией тромбоксана и секреторным ответом тромбоцитов в пробе с экзогенной арахидоновой кислотой. В то же время наблюдаются нарушение гидролиза мембранной арахидоновой кислоты и снижение агрегации и секреторного ответа тромбоцитов, а также нарушение продукции тромбоксана в пробе с аденозиндифосфатом, адреналином, коллагеном.

Дефицит циклооксигеназы

Заболевание характеризуется нарушением агрегации и секреторного ответа тромбоцитов на экзогенную **арахидоновую** кислоту, но в то же время наблюдается нормальная агрегация при использовании экзогенных простагландинов PGG_2 и PGH_2 . Эти особенности изменения агрегации тромбоцитов обусловлены дефицитом фермента циклооксигеназы и обменом простагландинов.

Дефицит тромбоксансинтетазы

При этом виде тромбоцитопатий отсутствует агрегация тромбоцитов в пробе с арахидоновой кислотой и эндоперексиями простагландинов. Продукция тромбоцитами тромбоксана V_2 снижена. Тромбоциты пациентов с дефицитом тромбоксансинтетазы и циклооксигеназы Синтезируют вместо тромбоксана V_2 увеличенное количество продуктов липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты.

Нарушение ответа на тромбоксан A_2

Тромбоксан A_2 образуется в результате гидролиза арахидоновой кислоты тромбоцитарных мембран и является главным активирующим фактором тромбоцитов. Существует наследственная форма тромбоцитопатий, характеризующаяся патологией тромбоксановых рецепторов. При этом обнаружена мутация аргинин $\rightarrow$ лейцин в рецепторе тромбоксана A_2 (Hirata, Kakizuka, Ushibuki, 1994). В результате патологии рецептора тромбоксана A_2 нарушается активирующее влияние его на агрегацию тромбоцитов.

Нарушение мобилизации кальция

Существует группа наследственных тромбоцитопатий, обусловленных нарушением механизма мобилизации кальция из мест его хранения — плотных гранул. Вследствие такого дефекта нарушаются все виды агрегации тромбоцитов, в том числе в ответ на Ca^{2+} -ионофор A23187. Нарушение агрегации тромбоцитов, обусловленное патологией мобилизации кальция из плотных телец (δ -гранул) регистрируется с помощью флюоресцентных зондов («Инда», «Фура»).

Дефект коагулянтной активности тромбоцитов

При этом виде тромбоцитопатий наблюдается патология 3-го тромбоцитарного фактора, в результате чего нарушается образование комплексов $IXa+VIIIa+Ca^{2+}$ + тромбоцитарный фактор и протромбиназы $Xa+Va+Ca^{2+}$ + тромбоцитарный фактор. В свою очередь указанные нарушения приводят к снижению образования тромбина и фибрина и нарушению свертывания крови.

У больных с дефектом коагулянтной активности тромбоцитов наблюдаются повышенное образование «синяков» на коже, нередко кровотечения из носа и других локализаций, кровоточивость десен. Длительность кровотечения, адгезивная и агрегационная функции тромбоцитов и количество тромбоцитов в периферической крови нормальные. Характерны следующие нарушения коагулограммы: нарушение теста генерации тромбопластина, нормализуемое добавлением тромбоцитов здорового человека; нарушение потребления протромбина в процессе свертывания крови; увеличение коаинового времени свертывания крови.

Нарушение функции тромбоцитов смешанного генеза

К этому виду наследственных тромбоцитопатий относится макро-тромбопатия с врожденной нейросенсорной глухотой (синдром Фехтнера). При этом заболевании наблюдаются выраженная тромбоцитопения, увеличение размеров тромбоцитов, геморрагический синдром различной степени выраженности, нейросенсорная глухота и поражение почек. Предполагается, что при синдроме Фехтнера имеются дефекты продукции и созревания тромбоцитов, а также нарушения функции тромбоцитов смешанного генеза.

Клиническая симптоматика различных тромбоцитопатий очень сходна и для дифференциальной диагностики большое значение имеют лабораторные исследования (табл. 32).

Табл. 32. Лабораторные исследования при тромбоцитопатиях (Levine, 1999)

Тесты	Синдром Бернарда-Сулэе	Тромбастения Гланцмана	Болезни пула накопления	Нарушение механизма высвобождения
Количество тромбоцитов	Умеренно выраженная или незначительная тромбоцитопения	Обычно нормальное	Обычно нормальное	Обычно нормальное
Морфология тромбоцитов	«Гигантские» тромбоциты	Нормальная	Нормальная; у отдельных больных наблюдаются большие или малые тромбоциты	Обычно нормальная
Длительность кровотечения	Увеличена	Заметно увеличена	Показатели переменны	Обычно увеличена
Ретракция сгустка	Нормальная	Нарушена	Нормальная	Нормальная
Специфические тесты на активность 3-го пластиночного фактора	Нормальные	Патологические	Обычно патологические	Обычно патологические
Тесты на адгезию тромбоцитов	Нарушены	Нарушены	Нарушены	Нарушены
Агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ в концентрации 5 мкМ	Нормальная	Нарушена	Нормальная	Нормальная
Агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ в концентрации 0.2-1 5 мкМ	Нормальная	Нарушена	Нарушена 2-я волна агрегации	Нарушена 2-я волна агрегации
Агрегация тромбоцитов под влиянием суспензии коллагена и 5 мкМ адреналина	Нормальная	Нарушена	Нарушена	Нарушена
Агрегация тромбоцитов под влиянием ристоцетина (1.2-15 мг/мл)	Нарушена	Нормальная	Нормальная	Нормальная
Пул накопления нуклеотидов	Нормальный	Нормальный	Снижен	Нормальный
Дополнительные лабораторные тесты	Дефицит мембранного GP IIb/IX	Снижение фибриногена тромбоцитов, отсутствие тромбоцитарного аллоантигена-1; дефицит GPIIb и IIIa	Снижение количества плотных телец; увеличение соотношения АТФ:АДФ, нарушение агрегации тромбоцитов корректируется добавлением тромбоцитов больных, леченных аспирином	Соотношение АТФ:АДФ нормальное

Программа обследования больных с **тромбоцитопатиями**

1. Изучение анамнеза, определение характера наследования заболевания, выяснение времени начала заболевания (как правило, с раннего детства), обратить внимание на наличие геморрагического синдрома у родственников, а также на возможные родственные браки.

2. Определение наличия и характера геморрагического синдрома. Для патологии тромбоцитарного гемостаза характерен **микроциркуляторный** тип геморрагического синдрома («синяки», **экхимозы**; **петехии** на коже, слизистых; носовые, **десневые** кровотечения).

3. Общий анализ крови, подсчет количества и оценка морфологических особенностей тромбоцитов.

4. Исследование костного мозга с оценкой количества и морфологических особенностей **мегакариоцитов**.

5. Исследование свертывающей системы крови (время свертывания, длительность кровотечения, **протромбиновый** индекс, активированное частичное **тромбопластиновое** время, содержание фибриногена, фактора фон **Виллебранда** и других факторов свертывания).

6. Определение функциональной активности тромбоцитов, прежде всего агрегации тромбоцитов с помощью стандартных **агрегометров**, ретракции сгустка (снижена при **тромбоцитопении** и **тромбастении** Гланцмана).

7. Оценка состояния **тромбоцитарных** гранул. Измерение количества δ -гранул (по окраске **мелакрином** или акридиновым оранжевым и секреции из δ -гранул (меченый серотонин или с помощью **люмиагрегометра**). Измерение секреции из α -гранул (тромбоцитарного фактора 4 или **β -тромбоглобулина** с помощью иммунологических методов). Определение содержания **тромбоксана A_2** с помощью иммунологических методов.

8. Измерение высвобождения Ca^{++} с помощью флюоресцентных зондов.

9. Определение мембранных тромбоцитарных **гликопротеинов** с помощью специфических моно- и **поликлональных** антител с использованием радиоиммунного и иммуноферментного анализа, поточной цитофлюориметрии.

10. Электронная микроскопия препаратов крови для определения дефицита δ - и α -гранул, состояния лизосом, митохондрий.

11. Определение активности 3-го тромбоцитарного фактора при нарушении коагулянтной активности тромбоцитов.

Приобретенные тромбоцитопатии

Лекарственно-индуцированное нарушение функции тромбоцитов

Большое количество химических и биологически активных веществ способно ингибировать функцию тромбоцитов. Это могут быть ионы-форы, структурные аналоги **аденозиндифосфата**, высокие концентрации различных лекарственных препаратов, некоторые пищевые продукты, такие как чеснок, красный перец, различные китайские растения, рыбий жир.

Список лекарственных веществ, **ингибирующих** функцию (агрегацию) тромбоцитов, приведен в табл. 33.

Табл. 33. *Лекарственные вещества, ингибирующие агрегацию тромбоцитов*

Группы лекарственных средств	Лекарственные препараты
1. Нестероидные противовоспалительные средства	Ацетилсалициловая кислота (аспирин), вольтарен (диклофенак), ибупрофен, индометацин, мефенаминовая кислота, фенилбутазон (бутадион), сулиндак, напроксен и др.
2. Антибиотики	Группа пенициллина (ампициллин, азлациллин, метициллин, мезлоциллин, нафциллин, пенициллин, пиперациллин, тикарцилин) Группа цефалоспоринов (цефоперазон, цефотаксим, цефалотин, моксалактам) Нитрофурантоин
3. Антиагреганты	Тиклид (тиклопидин), курантил (дипиридамо), простаглицин, трентал и др.
4. Антикоагулянты	Гепарин, непрямые антикоагулянты
5. Фибринолитические средства	Стрептокиназа, тканевый активатор плазминогена, урокиназа, альтеплаза, аминокaproновая кислота
6. Сердечно-сосудистые средства	Антагонисты кальция (нифедипин, дилтиазем, нимодипин и др.); нитраты (изосорбида динитрат, нитроглицерин), нитропруссид натрия; β -адреноблокаторы (пропранолол и др.)
7. Плазмозаменители	Декстраны
8. Психотропные лекарственные средства и анестетики	Амитриптилин, хлорпромазин, флуфеазин, галоперидол, анестетики (прокаин, галотан и др.)
9. Средства для лечения онкозаболеваний	Митрамицин, даунорубин
10. Антигистаминные средства	
11. Рентгеноконтрастные вещества	

Нестероидные противовоспалительные средства

Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Обладает выраженным **антиагрегантным** действием. Механизм антиагрегантного эффекта заключается в **ингибировании** фермента циклооксигеназы. Под влиянием **циклооксигеназы** происходит превращение арахидоновой кислоты в **простагландиновые** эндопероксиды, из которых затем образуются **простагландины** E_2 , $F_{2\alpha}$, D_2 , I_2 (простациклин) и **тромбоксан** TXA_2 . При этом основным конечным продуктом биосинтеза в тромбоцитах является TXA_2 (тромбоксан), резко стимулирующий агрегацию тромбоцитов и оказывающий сосудосуживающее

действие, в сосудистой стенке — простациклин Pgl_2 , ингибирующий агрегацию тромбоцитов и обладающий сосудорасширяющим и коронарорасширяющим действием.

Аспирин необратимо связывает и инактивирует циклооксигеназу, в результате чего нарушается синтез тромбоксана и, следовательно, агрегационная функция тромбоцитов. Антиагрегантный эффект аспирина проявляется в суточной дозе от 50 до 320 мг. В этой дозе аспирин подавляет продукцию тромбоксана и не нарушает синтез простациклина, более высокие суточные дозы могут ингибировать образование простациклина. После приема аспирина инактивация тромбоцитарной циклооксигеназы и неспособность тромбоцита сохраняется около 5 дней.

Другие нестероидные противовоспалительные средства также ингибируют циклооксигеназу тромбоцитов, но этот эффект почти у всех препаратов, в отличие от аспирина, продолжается около 24 ч, и лишь у пироксикама — больше 72 ч.

Антибиотики

β -лактамы вызывают нарушение функции тромбоцитов, увеличивают длительность времени кровотечения и предрасполагают к развитию геморрагического синдрома, особенно у больных с почечной недостаточностью или подвергшихся хирургическим вмешательствам. β -лактамы нарушают агрегацию тромбоцитов путем связывания с некоторыми гликопротеинами тромбоцитарной мембраны. При этом происходят их модификация с последующим нарушением связывания с агонистами, а затем высвобождение кальция. Подавление агрегации тромбоцитов наступает через несколько дней лечения β -лактамами антибиотиками и сохраняется еще на протяжении 7–10 дней после прекращения приема препаратов. Предполагается, что мембрана мегакариоцитов повреждается так же, как и мембрана тромбоцитов.

Сердечно-сосудистые средства

Установлен четкий антиагрегантный эффект нитратов, антагонистов кальция и β -адреноблокаторов. Предполагается, что нитраты нарушают агрегацию тромбоцитов путем стимуляции синтеза эндотелием простациклина, который тормозит агрегацию тромбоцитов. Антагонисты кальция проявляют выраженный антиагрегантный эффект при назначении в оптимальных терапевтических дозах, но нет четких доказательств, что агрегация тромбоцитов нарушается за счет блокады кальциевых каналов.

Антиагреганты

Существует большая группа препаратов, главным фармакологическим эффектом которых является антиагрегантный эффект. Наиболее широко известными агрегантами являются аспирин (см. выше), дипиридамол (курантил), пентоксифиллин (трентал), тиклопидин (тиклид), ибустрин, рео-про.

Дипиридамол (*курантил*) повышает уровень цАМФ, что приводит к снижению активности внутриклеточного Ca^{2+} в тромбоцитах и подавлению их агрегации. Повышение уровня цАМФ под влиянием дипиридамола обусловлено блокированием **тромбоцитарной** фосфодиэстеразы, расщепляющей цАМФ до неактивной формы.

Пентоксифиллин (*трентал*) имеет механизм антиагрегантного действия такой же, как у дипиридамола. Кроме того, он стимулирует (в высоких дозах) образование в эндотелии сосудов простаглицина, ингибирующего агрегацию тромбоцитов. Механизм антиагрегантного действия пентоксифиллина представлен на рис. 14.

Ибустрин селективно ингибирует циклооксигеназу, подавляя образование **тромбоксана** и агрегацию тромбоцитов, не влияя на синтез простаглицина.

Механизм антиагрегантного действия **тиклопидина** (*тиклида*) окончательно не изучен. Установлено, что под влиянием тиклопидина уменьшается связывание фибриногена со специфическими мембранными рецепторами тромбоцитов — гликопротеинами **GP IIb/IIIa**. Известно, что при агрегации тромбоцитов происходит взаимодействие тромбоцитов с обязательным участием фибриногена, который связывает **тром-**

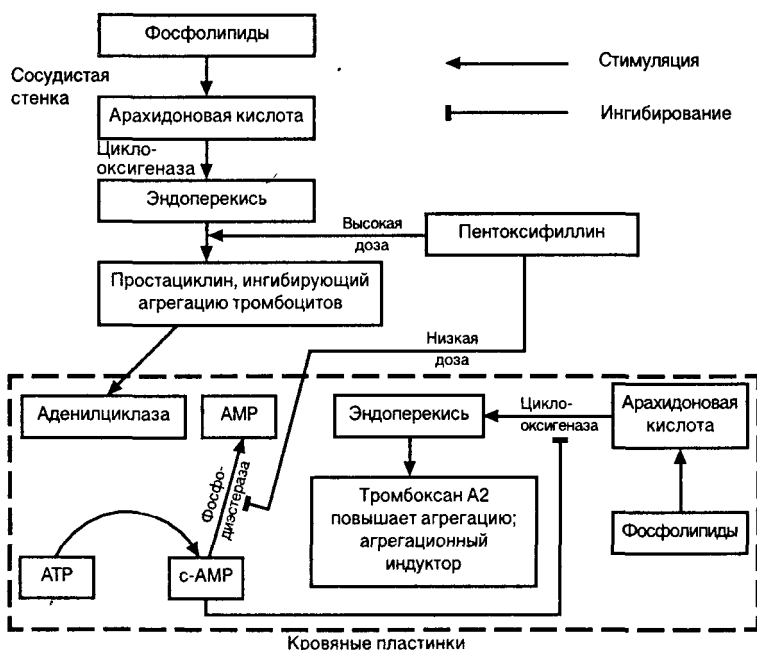


Рис. 14. Механизм антиагрегантного действия пентоксифиллина, влияние на метаболизм **простаглицлинов** в сосудах (по Мюллеру, 1981).

боциты между собой. Тиклопидин нарушает связывание фибриногена с мембранными тромбоцитарными рецепторами $GP\ IIb/IIIa$ и таким образом проявляет антиагрегантный эффект.

Сходным механизмом действия обладают также *клопидогрель* (плавике) и *рео-про*.

Антикоагулянты и фибринолитические средства

Гепарин обладает не только антикоагулянтным, но и антиагрегантным действием, которое обусловлено снижением под влиянием гепарина образования тромбина — агониста тромбоцитарных функций, а также нарушением взаимодействия тромбоцитов с фактором фон Виллебранда.

Фибринолитические средства также оказывают антиагрегантный эффект, который можно объяснить следующим образом. Фибринолитические средства (стрептокиназа, урокиназа и др.) активируют плазмин, который инактивирует тромбоцитарный гликопротеин $GP\ IIb$, вследствие чего нарушается взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда. Кроме того, плазмин нарушает метаболизм арахидоновой кислоты и вызывает лизис фибриногена, который обеспечивает в ходе агрегации взаимодействие между тромбоцитами.

Психотропные средства, в частности, трициклические антидепрессанты, могут угнетать агрегацию тромбоцитов. Предполагается, что это может быть обусловлено подавлением метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах.

Декстраны. Механизм антиагрегантного действия окончательно не известен. Предполагаются следующие влияния декстранов на агрегацию тромбоцитов: 1) путем взаимодействия с фактором фон Виллебранда и фактором VIII свертывания; 2) покрытием сосудистого эндотелия молекулами декстрана.

Тромбоцитопатия при злоупотреблении алкоголем

Установлено, что длительная экспозиция алкоголя подавляет высвобождение 3-го пластиночного фактора и нарушает агрегацию тромбоцитов (Mikhailidis, Jenkins, Barradas, 1986). Кроме того, алкоголь ингибирует продукцию тромбоксана A_2 в тромбоцитах. Клинически влияние алкоголя на тромбоцитарную функцию проявляется умеренно выраженным геморрагическим синдромом, удлинением времени кровотечения. Возможно развитие тромбоцитопении. Прекращение злоупотребления алкоголем восстанавливает количество и функцию тромбоцитов.

Тромбоцитопатия при хронической почечной недостаточности

Нарушение гемостаза при уремии носит комплексный характер и включает тромбоцитопению, тромбоцитопатию (нарушение адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов) и нарушение свертывающей способности крови. Предполагается, что дефекты функции тромбоцитов связаны с накоплением при уремии гуанидинсукциниловой кислоты, фенолов, «средних молекул» и натрия оксида. Большая роль в

развитии дисфункции тромбоцитов при уремии принадлежит анемии. Уменьшение массы циркулирующих эритроцитов позволяет тромбоцитам свободно проникать в центр кровеносного сосуда, что приводит к уменьшению взаимодействия тромбоцитов со стенкой сосуда. В норме тромбоциты постоянно заполняют все возможные пробелы между эндотелиальными клетками. Нередко у больных уремией выявляются дефекты функции тромбоцитарных рецепторов GPIIb/IIIa и нарушается их взаимодействие с фибриногеном. Установлено также снижение в тромбоцитах содержания цитозольного кальция (Ware, Clark, Smith, Salzman, 1989), что обуславливает нарушение функционирования сократительных белков цитозольного матрикса тромбоцитов.

У больных уремией установлено повышение концентрации в крови L-аргинина (предшественника азота оксида) и цГМФ (вторичного мессенджера азота оксида) а также азота оксида в тромбоцитах (Купе, Stockenhuber, Brenner, 1988), что позволяет предполагать роль эндотелия (эндотелий синтезирует азота оксид) в развитии кровотечений при уремии (азота оксид тормозит агрегацию тромбоцитов).

Нарушение адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов у больных уремией проявляется кожными геморрагическими сыпями, экхимозами, желудочно-кишечными кровотечениями, кровоизлияниями в серозные полости, мышцы. После проведения сеансов гемодиализа геморрагический синдром значительно уменьшается.

Тромбоцитопатии при заболеваниях системы кроветворения

Тромбоцитопатии при парапротеинемических гемобластозах

Геморрагический диатез может осложнять клиническое течение парапротеинемических гемобластозов. миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема. Повышенная кровоточивость при этих заболеваниях обусловлена различными механизмами. 1) тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов; 2) ингибированием свертывающих факторов крови; 3) циркуляцией в крови моноклональных белков, которые связываются со свертывающими факторами и формируют иммунные комплексы; 4) развитием гипервискозного синдрома.

Кровотечения наиболее характерны для IgA-миеломы и макроглобулинемии Вальденстрема.

Нарушение тромбоцитарной функции при парапротеинемических гемобластозах обусловлено неспецифическим взаимодействием парапротеинов с гликопротеинами тромбоцитарных мембран, что препятствует связыванию фибриногена с фактором фон Виллебранда.

Тромбоцитопатии при миелопролиферативных заболеваниях

У больных со злокачественными миелопролиферативными заболеваниями (истинной полицитемией, хроническим миелоидным лейкозом, миелодиспластическим синдромом) часто наблюдаются изменения функции (адгезия, агрегация, высвобождение активных тромбоцитарных факторов) и морфологии

тромбоцитов (уменьшение размеров, слабо выраженная зернистость). Эти изменения тромбоцитов отражают дефект нарушения развития **мегакариоцитов**. Установлено также снижение количества мембранного гликопротеинового рецептора тромбоцитов **GP Ib-IX**.

Предполагается, что в развитии нарушения функции тромбоцитов при **миелопролиферативных** заболеваниях имеет также значение сниженный уровень **высокомолекулярной** фракции фактора фон Виллебранда.

Тромбоцитопатия при ДВС-синдроме

Синдром **диссеминированного внутрисосудистого свертывания** крови может сопровождаться **тромбоцитопатией**. Это обусловлено частичной активацией тромбоцитов циркулирующим тромбином и увеличением количества продуктов деградации фибриногена и фибрина, которые конкурируют с фибриногеном в процессе связывания с рецептором **GP IIb/IIIa** на **тромбоцитарной** мембране. Указанные факторы приводят к нарушению адгезии и агрегации тромбоцитов в **гипокоагуляционной** фазе ДВС-синдрома.

Тромбоцитопатия при системных аутоиммунных заболеваниях

Тромбоцитопатия развивается **приблизительно** у 50% больных *системной красной волчанкой*, причем тромбоцитопатия наиболее выражена при тяжелой степени заболевания. Нарушения агрегации тромбоцитов обусловлены взаимодействием **антитромбоцитарных** антител (**анти-НРА-1a**) с **тромбоцитарным** гликопротеином **GP IIIa**.

Реже тромбоцитопатия подобного генеза может наблюдаться при других аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидном артрите и др.).

Тромбоцитопатия может развиваться также при циррозах печени, злокачественных новообразованиях, при патологии щитовидной железы, лучевой болезни, дефиците витамина С. При этих заболеваниях тромбоцитопатия имеет обычно смешанный генез: токсическое воздействие на тромбоциты, нарушение развития мегакариоцитов.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ (КОАГУЛОПАТИИ)

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

Наследственные коагулопатии — генетически обусловленные нарушения в системе свертывания крови, связанные с дефицитом или молекулярными аномалиями плазменных факторов свертывания и участвующих в этом процессе компонентов калликреин-кининовой системы (З. С. Баркаган, 1988).

Гемофилия А~

Гемофилия А — наиболее часто встречающийся наследственный геморрагический диатез, в основе которого лежит дефицит плазменного фактора свертывания VIII:C (антигемофильного глобулина А) или его молекулярные аномалии.

Частота гемофилии А колеблется от 1 случая на 20 000 населения до 1 на 10 000 населения (Hoyer, 1994), а по данным Turgeon (1999) заболевание встречается с частотой 1 случай на 10 000 мужчин.

Гемофилией болеют только мужчины; заболевание обусловлено повреждением гена, расположенного на X-хромосоме и контролирующего синтез антигемофильного глобулина А (фактора VIII:C). Обнаружено около 50 вариантов точечных мутаций и делеций в области гена фактора VIII. Гемофилия передается рецессивным путем. Кондукторами (передатчиками) заболевания являются женщины. Если у мужчины, больного гемофилией и, следовательно, имеющего аномальную X-хромосому и нормальную Y-хромосому, и здоровой женщины с нормальными X-хромосомами, родятся девочки, то все они станут носителями гемофилии, потому что унаследовали одну аномальную X-хромосому от отца и одну здоровую X-хромосому от матери. Сами же дочери этих родителей не болеют гемофилией, потому что генетический дефект одной X-хромосомы компенсируется второй здоровой X-хромосомой. Сыновья этих родителей не будут болеть гемофилией и не передадут ее следующему поколению, потому что они унаследовали от отца здоровую Y-хромосому и здоровую X-хромосому от матери.

Таким образом, из детей мужчины, больного гемофилией, сыновья будут со стопроцентной вероятностью здоровы, а дочери — со стопроцентной вероятностью носительницами (кондукторами) гемофилии. Женщины-носительницы гена гемофилии не имеют клинических проявлений гемофилии, но могут родить сыновей с гемофилией. Если

женщина-носительница гемофилии, имеющая одну здоровую и одну аномальную X-хромосому, вступит в брак со здоровым мужчиной, то ее сыновья могут быть или здоровыми или больными гемофилией, а ее дочери — или здоровыми или носительницами гена гемофилии. Следовательно, сыновья женщин-носительниц гемофилии имеют равные шансы получить патологическую или нормальную X-хромосому, т.е. 50% риск родиться больными гемофилией. Дочери женщин-носительниц имеют 50% риск быть носительницами гена гемофилии. Женщины-носительницы (кондукторы) гена гемофилии имеют вторую нормальную X-хромосому и, как правило, не страдают кровоточивостью, коагулянтная активность антигемофильного глобулина (фактора VIII:C) у них снижена в среднем в 2 раза и составляет около 50% нормы.

Патогенез

При гемофилии А антигемофильный глобулин А (фактор VIII:C) отсутствует или активность его резко снижена (гемофилия А⁻), или он является функционально неполноценным и не может принимать участия в свертывании крови (гемофилия А⁺).

Как указывалось ранее, фактор VIII (антигемофильный глобулин А) циркулирует в крови в комплексе с фактором фон Виллебранда. Международная номенклатура субъединиц комплекса фактор VIII/фактор фон Виллебранда представлена в табл. 34.

Нарушение синтеза прокоагулянтной субъединицы фактора VIII:C у больных гемофилией А обуславливает нарушение формирования ком-

Табл. 34. Номенклатура субъединиц комплекса фактор VIII/фактор фон Виллебранда (Montgomery, Coller, 1994)

Наименование субъединицы	Функциональные свойства субъединиц
VIII/VWF	Циркулирующий в крови комплекс, состоящий из фактора свертывания VIII и фактора фон Виллебранда, которые соединены между собой нековалентной связью
vWF	Фактор фон Виллебранда — гликопротеин, способствующий адгезии тромбоцитов к эндотелию и являющийся носителем прокоагулянтного фактора VIII:C; защищает лабильный фактор VIII C от протеолитического разрушения
vWF:Ag	Антиген фактора фон Виллебранда
VIII:C	Плазменный фактор свертывания крови, является кофактором фактора IX и участвует в превращении фактора X в активный фактор Xa
VIII:C:Ag	Антиген фактора свертывания VIII:C
vWF RCoF	Активируемый ристоцетином кофактор, индуцирует связывание фактора фон Виллебранда с тромбоцитами
WFB Co	Активируемый ботроцетином (змеиным ядом) кофактор, индуцирует связывание фактора фон Виллебранда с тромбоцитами
vWF Ag II	Антиген II фактора фон Виллебранда — большой прополипептид фактора фон Виллебранда, выделяется тромбоцитами и эндотелиоцитами

плекса фактор IXa + фактор $VIIIa$ + Ca^{++} + тромбоцитарный фосфолипид, в результате чего нарушается превращение фактора X в активный фактор Xa , что приводит к нарушению свертываемости крови и повышению кровоточивости.

Синтез фактора фон Виллебранда при гемофилии не нарушается.

Роль фактора VIII в гемокоагуляции показана на рис. 15 (Nilson, 1994).

ПОРАЖЕНИЕ ТКАНИ

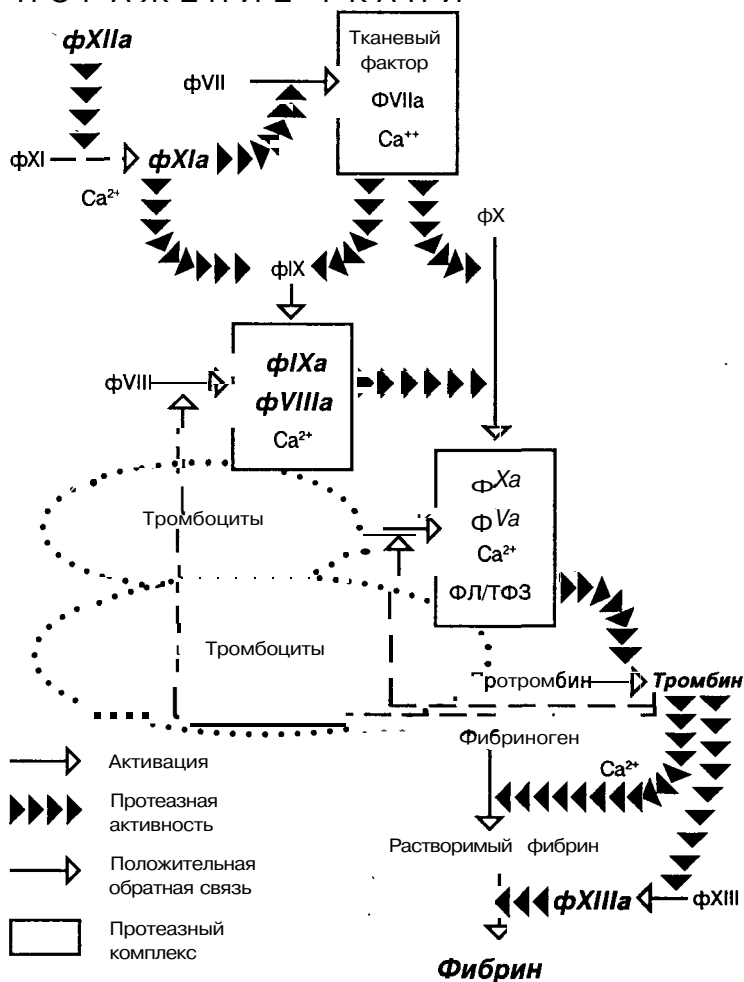


Рис. 15. Роль факторов VIII и IX в коагуляционном каскаде. (ФЛ — фосфолипид, ТФЗ — тромбоцитарный фактор 3).

Клиническая картина

Средний возраст, при котором распознается гемофилия, составляет при тяжелом течении заболевания 9 месяцев, при умеренном — около 22 месяцев (Нильссон, 1999). Таким образом, наиболее часто первые проявления гемофилии наблюдаются в раннем детском возрасте и очень редко в периоде **новорожденности**. В отличие от детей, страдающих другими врожденными коагулопатиями, у новорожденных, больных гемофилией, почти никогда не бывает кровотечений из пуповины, меконию, **кефалогематом** или **внутричерепных кровоизлияний**. В первые 7—9 месяцев у большинства детей, больных гемофилией, как правило, нет геморрагических проявлений. В последующем, когда дети начинают вставать, ходить и, конечно, при этом нередко падать, начинают проявляться кровотечения. Часто возникает кровоточивость слизистых оболочек полости рта, носа при мелких травмах (например, когда дети берут в рот различные **предметы**). После падения ребенка могут возникать кровоизлияния в суставы, а также обширные гематомы в области туловища, живота, головы. Более легкие формы заболевания могут проявиться у мальчиков лишь в подростковом возрасте.

Одним из самых характерных клинических проявлений гемофилии являются *кровоизлияния в крупные суставы верхних и нижних конечностей*. Чаще всего поражаются коленные и локтевые, реже — голеностопные, плечевые, тазобедренные и мелкие суставы кистей и стоп. Чем тяжелее течение гемофилии, тем чаще наблюдаются гемартрозы и тем более выражена их симптоматика и создаются предпосылки для прогрессирующей **артропатии**.

В основе развития гемофильной артропатии лежит кровоизлияние в сустав, развитие **воспалительного** процесса в синовиальной оболочке, отложение в ней гемосидерина, соединительнотканная и сосудистая пролиферация. В последующем развивается дегенерация внутрисуставного хряща, на поздних стадиях в связи с выраженным фиброзом и **гемосидерозом** синовиальной и околоуставных мягких тканей развиваются контрактуры, **подхрящевые кисты**, фиброз суставной капсулы.

Суставной хрящ постепенно дегенерирует и затем почти полностью разрушается после повторных кровоизлияний под действием агрессивных активных **протеолитических ферментов** и **коллагеназ**. В дальнейшем суставной хрящ замещается соединительной тканью.

З. С. Баркаган (1988) предлагает клинически различать три основных формы поражения суставов при гемофилии:

- острые артрозы (первичные и рецидивирующие);
- хронические геморрагически-деструктивные **остеоартрозы**;
- вторичный ревматоидный синдром.

Острый гемартроз. Чаще всего возникновение острого гемартроза связано с травмой, причем травма может быть даже незначительной. При тяжелом течении гемофилии острый гемартроз может развиваться даже без какой-либо очевидной травмы, бывает достаточно резкого «неловкого» движения в суставе. Обычно кровоизлияние в сустав возникает не сразу

после травмы, а спустя некоторое время, иногда даже через несколько часов (в зависимости от интенсивности травмы и тяжести гемофилии).

Острый гемартроз характеризуется резкой болью в области пораженного сустава, быстрым и значительным увеличением его в объеме, сглаженностью суставных контуров. Кожа над суставом становится гиперемированной и горячей на ощупь, напряженной и блестящей. При кровоизлиянии в коленный сустав может наблюдаться синдром баллотирования надколенника. При больших кровоизлияниях в сустав часто определяется флюктуация. Больные стараются создать покой пораженному суставу и занимают вынужденное положение, обычно сустав слегка согнут. Острый гемартроз сопровождается значительным ухудшением общего состояния, отсутствием аппетита, потливостью, повышением температуры тела, нарушением сна (из-за интенсивных болей в суставе). Для острого гемартроза характерно быстрое (в течение нескольких часов) ослабление или даже полное купирование боли в суставе после внутривенного введения в достаточных дозах криопреципитата или антигемофильной плазмы, содержащих антигемофильный глобулин А. Легкие гемартрозы не сопровождаются резко выраженными болями, и полное восстановление функции сустава происходит в течение нескольких дней.

Отдельные эпизоды кровоизлияний в сустав, особенно при легком течении гемофилии, вначале не оставляют после себя стойких изменений сустава, излившаяся в сустав кровь реабсорбируется, отек исчезает, функция сустава полностью восстанавливается, при рентгенологическом исследовании сустава существенных изменений не выявляется. Частые кровоизлияния в суставы постепенно приводят к развитию стойких изменений суставов — хронических геморрагически-деструктивных остеоартрозов.

Хронические гемофильные остеоартрозы клинически проявляются стойкой деформацией и ограничением функции суставов, развитием контрактур и реже — образованием фиброзных анкилозов, подвывихов. Различают 4 клинико-рентгенологических стадии хронического гемофильного остеоартроза (Э. 3. Новикова, 1967).

I стадия. Вне обострения заболевания (т.е. в периоде, когда нет кровоизлияния в сустав) функция сустава не нарушена, деформации его нет. Рентгенологическое исследование сустава выявляет утолщение и уплотнение суставной капсулы, нередко обнаруживается эрозирование хряща, покрывающего суставные поверхности, и умеренно выраженный остеопороз.

II стадия. Функция сустава может быть умеренно снижена, амплитуда и объем движений в нем ограничены, наблюдается гипотрофия мышц, прилежащих к суставу. Рентгенография выявляет краевые узурь, мелкие кисты в субхондральном отделе эпифиза, остеопороз. Суставная щель у большинства больных еще нормальная, реже — отмечается умеренное ее сужение,

III стадия. Подвижность пораженных суставов ограничена, они увеличены в объеме и значительно деформированы, наблюдается выражен-

ное ограничение амплитуды движений суставов и атрофия прилежащей мускулатуры. При рентгенографии пораженных суставов определяются утолщение, деформация суставов, уплощение суставных поверхностей, резко выражены сужение суставной щели и **остеопороз**. Отмечается также **гиперостоз** эпифизов, легко возникают внутрисуставные переломы. При поражении тазобедренного сустава появляется типичный для гемофилии признак — **кратеро- или туннелеподобное** разрушение костного вещества в области **межмышцелковой** ямки. Нередко отмечается разрушение надколенника. Характерно разрушение внутрисуставных хрящей, в полости сустава часто обнаруживаются их фрагменты, замурованные в сгустках крови. Очень часто в III стадии хронического **гемофильного остеoarтроза** развиваются подвывихи и смещение костей.

IV стадия. Функция сустава в этой стадии практически полностью **утрачена**, сустав обездвижен, резко деформирован. На рентгенограммах суставов определяются резкое сужение суставной щели, выраженный склероз **субхондральных** отделов костей, множественные **узур**ы и кисты эпифизов, патологические внутрисуставные переломы. Костные анкилозы формируются очень редко.

В 1969 г. З. С. Баркаган и Л. П. Егорова впервые описали при гемофилии **вторичный ревматоидный синдром**. В патогенезе этого синдрома ведущая роль принадлежит аутоиммунным процессам, в частности, предполагается **аутосенсибилизация** организма продуктами повреждения сустава и продуктами распада излившейся в сустав крови. Об аутоиммунном генезе данного синдрома свидетельствует также нередкое обнаружение у больных с **гемофильной артропатией** высоких уровней ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов.

Вторичный ревматоидный синдром развивается обычно после 25—30-летнего возраста, хотя возможны случаи его развития у детей старше 12 лет.

З. С. Баркаган (1988) приводит следующие характерные признаки вторичного ревматоидного синдрома при гемофилии:

- развитие хронического воспалительного процесса (часто симметричного) в области мелких суставов кистей и стоп, в которых не было кровоизлияний;
- появление типичной для ревматоидного полиартрита деформации пальцев;
- появление выраженной утренней скованности как в пораженных геморрагическим **остеоартрозом** суставах, так и в суставах, в которых не было кровоизлияний;
- постоянный характер боли и утренней скованности в суставах, т.е. вне зависимости от кровоизлияний в сустав;
- отсутствие купирующего боль эффекта от лечения **криопреципитатом** или антигемофильной плазмой или даже усиление болевого синдрома после **трансфузионной** терапии;
- **неуклонное прогрессирование** суставного процесса, включая поражение **межфаланговых** суставов, причем не обусловленное новыми геморрагиями в суставную полость;

- характерные рентгенологические признаки ревматоидного артрита (сужение суставных щелей **межфаланговых** суставов, **узурация** суставных поверхностей, остеопороз эпифизов);
- наличие лабораторных проявлений воспалительного процесса (стойкое увеличение СОЭ, высокий уровень в крови **сиаловых** кислот, γ -глобулинов, **серомукоида**), сохраняющихся в промежутках между кровоизлияниями в суставы, не уменьшающихся после трансфузии криопреципитата, но нормализующихся после применения **глюкокортикоидов**;
- обнаружение в крови больных ревматоидного фактора.

Второе место по частоте и значимости в клинической картине гемофилии занимают *кровоизлияния в мягкие ткани, гематомы*. Они могут появляться в результате травмы (ушибов, падений) или вследствие инъекций (внутримышечных, подкожных). Гематомы могут локализоваться в любом участке тела, но все-таки чаще всего возникают в области конечностей, туловища. Гематома проявляется интенсивной болью, происхождение которой обусловлено **сдавлением** нервных стволов. В области гематомы кожа становится напряженной, блестящей, пальпация очень болезненна. Большие гематомы пальпируются в виде опухолевидных образований и могут флукутировать. Вначале цвет кожи в области гематомы не меняется, в дальнейшем кровь имбибирует не только подкожную клетчатку, но и кожу, которая меняет свою окраску, появляются «синяки» сине-фиолетового цвета, которые в последующем становятся зеленовато-желтыми.

Гематомы могут быть подкожными, межмышечными, субфасциальными и **забрюшинными**. В связи с плохой свертываемостью крови и длительной кровоточивостью, гематомы постепенно увеличиваются и могут быть очень большими, количество излившейся крови может колебаться от 0.5 до 2–3 л и даже больше. Кровь начинает распространяться от места первоначального кровоизлияния по **субфасциальным** и межмышечным пространствам, образует затеки.

Забрюшинная гематома проявляется интенсивными болями в поясничной области, нередко здесь можно определить мышечное напряжение, при рентгенографии брюшной полости можно определить смазанность рисунка поясничных мышц. Кроме того, для **забрюшинной** гематомы характерна также внезапно возникающая боль в животе и появление опухолевидного образования в брюшной полости. Если **ретроперитонеальная** гематома располагается справа, больной занимает вынужденное положение на правом боку с согнутой в тазобедренном суставе ногой. При этом боль может локализоваться преимущественно в правой подвздошной области, что может привести к ложной диагностике острого аппендицита.

Кровь, излившаяся в забрюшинное пространство, может прорваться в брюшную полость, что проявится интенсивными болями и напряжением живота, часто в правой подвздошной области.

Обширные гематомы могут вызвать **сдавление** близлежащих мышц, кровеносных сосудов, нервных стволов, что сопровождается наруше-

нием функций соответствующих мышц, контрактурами, парезами и параличами. При кровоизлиянии в **пояснично-подвздошную** мышцу развивается гибательная контрактура бедра, а иногда и коленного сустава, появляются боли и припухлость в паховой области. Возможны **ишемизация** и даже некроз окружающих тканей. **Забрюшинные** гематомы могут вызвать деструкцию тазовых костей, гематомы, локализующиеся в области верхних и нижних конечностей — плечевой, бедренной костей, а также костей предплечья и голени. У многих больных появляются **субпериостальные** кровоизлияния, способствующие разрушению костной ткани.

Особенно опасны гематомы в области мягких тканей подчелюстной области, шеи, зева, глотки, средостения, так как они приводят к сдавлению сосудов шеи, верхних дыхательных путей, глотки, пищевода, вызывают развитие асфиксии. Иногда гематомы в области шеи вызывают острыми воспалительными процессами в носоглотке. Травма области глаза может привести к ретробульбарной гематоме с последующей атрофией глаза и потерей зрения.

Обширные гематомы сопровождаются высокой температурой тела, ознобами, тяжелой анемией, **падением** артериального давления, увеличением количества лейкоцитов в периферической крови и повышением СОЭ. В периоде рассасывания гематом отмечается умеренная **неконъюгированная гипербилирубинемия**.

Следует помнить, что гематома может инфицироваться, нагнаиваться и приводить к развитию тяжелого сепсиса.

Важнейшим клиническим проявлением гемофилии являются **почечные кровотечения**. Причинами почечных кровотечений могут быть травма поясничной области, острый пиелонефрит (реже — обострение хронического пиелонефрита), паранефрит, частый прием **аналгетиков**, повреждение сосудов почек при повышенном выделении солей кальция (это наблюдается при часто повторяющихся гемартрозах). В последние годы большое значение в повреждении почек у больных гемофилией придается **иммунокомплексному** механизму. Предполагается, что частое использование плазменных концентратов для лечения гемофилии может способствовать иммунизации больных, появлению антител к различным белкам, в том числе фактору VIII, и развитию **иммунокомплексной** патологии почек. Почечные кровотечения более характерны для взрослых больных, однако, встречаются и у детей, особенно при тяжелой форме заболевания. Почечное кровотечение проявляется выраженной макрогематурией, моча приобретает темно-красный или коричневатый цвет. При этом очень часто наблюдаются **дизурические** явления с затруднением мочеиспускания, боли в поясничной области, по ходу мочеточников или уретры. Обычно появляются интенсивные позывы к мочеиспусканию, после чего отходят сгустки крови. Особенно выраженными дизурические явления становятся на фоне лечения гемостатическими средствами. Восстановление нормального гемостаза способствует еще большему образованию сгустков в **мочевыводящих** путях и усилению почечной колики. Особенно усиливается

этот процесс при одновременном применении на фоне трансфузии криопреципитата аминокaproновой кислоты. Она выраженно ингибирует местный (в почках) и системный фибринолиз, вследствие чего сформировавшиеся сгустки крови длительно существуют, не подвергаются физиологическому фибринолизу и на продолжительный срок могут блокировать мочевыводящие пути и даже вызвать развитие острой почечной недостаточности. В связи с вышеизложенным применение аминокaproновой кислоты при гемофилических почечных кровотечениях противопоказано (Л. П. Папаян, 1976).

Почечные кровотечения у многих больных часто повторяются. В отдельных случаях это может способствовать инфицированию почек, развитию хронического пиелонефрита и хронической почечной недостаточности. Описаны случаи развития амилоидоза почек у больных с часто повторяющимися почечными кровотечениями.

Тяжелые почечные кровотечения сопровождаются падением артериального давления, развитием геморрагического шока и выраженной анемии.

Кровотечения из желудочно-кишечного тракта не являются характерными для больных гемофилией и наблюдаются редко. Источник кровотечения обычно располагается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и, как правило, это пептическая язва желудка или 12-перстной кишки или эрозивный гастрит. Клиническая картина кровотечений типична и проявляется кровавой рвотой, меленой, падением артериального давления (в случае выраженной кровопотери). Иногда кровотечения сопровождаются болями в животе разлитого характера, усиленной перистальтикой кишечника, лихорадкой.

Большую опасность представляют интрамуральные кишечные кровотечения (в стенку кишечника). Это диапедезные диффузные капиллярные кровотечения неясного генеза, при этом стенка кишечника на большом протяжении пропитывается кровью. При таких кровотечениях кровопотеря бывает достаточно большой, что приводит к резкому падению артериального давления, потере сознания (анемическая кома). Интрамуральные кровотечения могут привести к развитию инвагинации кишечника, Кишечной непроходимости и стать причиной летального исхода.

Следует помнить, что кровоизлияния в стенку кишечника, а также кровоизлияния в брыжейку, сальник и субсерозу практически всегда сопровождаются интенсивными болями в животе, повышением температуры тела, лейкоцитозом периферической крови, симптомами раздражения брюшины, что имитирует острые заболевания органов брюшной полости. Важнейшим дифференциально-диагностическим признаком в этой ситуации является быстрое купирование абдоминальных болей и других клинических проявлений острого живота после внутривенного струйного введения криопреципитата. Такая динамика клинической симптоматики позволяет продолжать наблюдение за состоянием больного, не предпринимая хирургического вмешательства.

Огромное значение в диагностике гематом и псевдоопухолей в брюшной полости и забрюшинной клетчатке имеют методы визуализации (УЗИ, компьютерная томография).

Кровоизлияния в субарахноидальное пространство, в головной и спинной мозг наблюдаются при гемофилии не часто, сопровождаются развитием типичной клинической картины (интенсивная внезапная головная боль, потеря сознания, симптоматика раздражения мозговых оболочек, развитие парезов, нарушения ритма дыхания и сердечной деятельности при поражении ствола мозга). Чаще всего причиной таких кровотечений является травма, спонтанные кровотечения наблюдаются очень редко. Кровоизлияние в мозг может быть причиной смерти больного.

Длительные рецидивирующие кровотечения после травм и операций — характерная особенность гемофилии. Даже после незначительных травм и повреждений кожи (порезы во время бритья, легкие царапины, ссадины) и слизистых оболочек могут развиваться длительные, трудно купирующиеся кровотечения. Экстракция зубов, **тонзиллэктомия**, небольшие хирургические вмешательства могут сопровождаться обильными и длительными (иногда многодневными) кровотечениями. Характерно, что кровотечения часто бывают отсроченными, возникают не сразу после операции, а спустя 30–60 мин, иногда через 2–4 ч. Это особенно важно при полостных операциях, после которых может начаться обильное кровотечение в брюшную полость, хотя во время операции кровотечение было слабо выраженным.

В связи с вышеизложенным, любое оперативное вмешательство у больного гемофилией должно проводиться только на фоне внутривенного струйного введения **антигемофильных** препаратов.

Очень важна проблема взаимоотношений инъекций и кровотечений. Обычно внутривенная инъекция, если пункция вены выполнена технически правильно и быстро, не угрожает **гемофилическим** кровотечением благодаря эластичности венозной стенки. Если венепункция произведена травматично (неоднократная попытка попасть в вену, прокалывание вены насквозь), необходимо с целью профилактики значительного кровотечения длительно сдавливать пальцем место пункции вены или наложить давящую повязку.

Подкожные, внутрикожные и внутримышечные инъекции редко вызывают гематомы, если место инъекции сдавливается пальцем не менее 5 минут.

Многочисленные внутримышечные инъекции могут быть опасными для больных в связи с возможностью развития внутримышечных гематом.

Осложнения

Современные методы лечения гемофилии позволили увеличить продолжительность жизни при этом заболевании, и больные доживают до появления определенных осложнений, до которых не доживали прежде. Кроме того, развиваются осложнения, обусловленные применением современных **антигемофильных** препаратов.

Наиболее характерными для гемофилии являются следующие осложнения:

- развитие вторичного ревматоидного синдрома (описан выше);
- **оссификация** гематом (распознается рентгенологически);
- осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата (подвывихи, контрактуры, укорочение ахиллова сухожилия и др.);
- компрессия гематомами **истенозирование** полых органов (стенозы гортани, трахеи, кровеносных сосудов, кишечника), **сдавление** нервных стволов;
- инфицирование **инагнаивание** гематом;
- развитие **ингибиторных** форм гемофилии, обусловленных появлением ингибиторов фактора VIII, являющихся антителами и относящихся к **IgG**. **Ингибиторная** форма гемофилии возникает вследствие частых трансфузий препаратов, содержащих фактор VIII. По данным различных авторов, частота развития **ингибиторной** формы гемофилии составляет 5–15%. Предположить ингибиторную форму гемофилии можно на основании отсутствия или недостаточного эффекта после **гемотрансфузии** оптимальной дозы криопреципитата фактора VIII. Кроме того, диагноз подтверждается, если при добавлении плазмы здорового человека к плазме больного гемофилией значительно удлиняется время **рекальцификации** плазмы, в то время как при обычно протекающей гемофилии оно укорачивается,
- амилоидоз почек с последующим развитием хронической почечной недостаточности (редкое осложнение);
- умеренно выраженная **тромбоцитопения** и лейкопения иммунного генеза, в редких случаях — выраженная **эозинофилия**;
- гемолитическая анемия вследствие сенсибилизации больных и образования циркулирующих иммунных комплексов на фоне **трансфузионной** терапии препаратами фактора VIII и **антигемофильной** плазмой;
- заражение больных вирусами гепатита B, C, D, G и иммунодефицита при **трансфузионной** терапии.

Течение

Характерной особенностью гемофилии является чередование периодов повышенной кровоточивости со «светлыми промежутками», во время которых состояние больных удовлетворительное и геморрагические проявления отсутствуют или выражены незначительно.

Степень тяжести гемофилии А, выраженность кровотечений и осложнений заболевания зависит от степени дефицита фактора VIII в плазме, уровень которого генетически строго запрограммирован.

Степени тяжести гемофилии по Vermylen и Verstrate представлены в табл. 35.

Handin (1998) выделяет три степени тяжести гемофилии в зависимости от уровня фактора VIII в плазме крови.

Табл. 35. Степени тяжести гемофилии (Vermylen, Verstrate, 1984)

Степень тяжести гемофилии	Активность фактора VIII в плазме крови
Крайне тяжелая форма	от 0 до 1 %
Тяжелая форма	от 1 до 2%
Форма средней тяжести	от 2 до 5%
Легкая форма (субгемофилия)	от 5 до 25%
Минимальный гемостатический уровень	25%

Тяжелая форма — активность фактора VIII в плазме крови ниже 1%, тяжелые кровотечения возникают даже после незначительных травм, часто бывают спонтанные кровотечения.

Средняя степень тяжести — активность фактора VIII в плазме крови колеблется от 1 до 5%, эпизоды кровотечений наблюдаются с умеренной частотой после незначительной травмы, хирургического вмешательства, могут быть спонтанными.

Легкая степень — активность фактора VIII в плазме выше 5%; кровотечения бывают редко, **интенсивность** их невелика, наблюдаются они обычно после травм, хирургических вмешательств.

До внедрения во врачебную практику современных методов терапии с использованием концентрированных препаратов фактора VIII прогноз больных гемофилией был плохим. Больные погибали от кровотечений, в основном внутримозговых, которые составляли $1/3$ всех причин смерти. Другими локализациями смертельных кровотечений могут быть брюшная область и область шеи. Потенциально опасными являются кровотечения после оперативных вмешательств. Современные методы лечения сделали минимальной вероятность гибели больных от кровотечений. Однако в настоящее время сохраняется опасность парентеральной передачи (главным образом, **трансфузионным** путем при внутривенном переливании препаратов, содержащих фактор VIII) вирусов гепатита В, С, D, G и вируса иммунодефицита человека.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Специфичных для гемофилии изменений нет. При частых, обильных кровотечениях развивается железодефицитная **гипохромная** анемия, может быть **нейтрофилез**.

Общий анализ мочи. Почечные кровотечения сопровождаются микро- или макрогематурией в зависимости от выраженности кровотечения. При развитии **амилоидоза** почек (редкое осложнение) появляются протеинурия, цилиндрурия.

Биохимический анализ крови. Специфичных для гемофилии изменений нет. При развитии железодефицитной анемии вследствие частых, тяжелых кровотечений отмечается снижение содержания сыовоточного железа. При остром гемартрозе увеличивается содержание гаптоглобина, серомукоида, **сиаловых кислот** (биохимические неспецифические маркеры синдрома воспаления), α_2 - γ -глобулинов. В ред-

ких случаях **амилоидоза** почек развивается хроническая почечная недостаточность, что сопровождается повышением содержания в крови мочевины и креатинина.

Исследование системы гемостаза. Характерными для гемофилии являются следующие изменения:

- увеличение активированного частичного **тромбопластинового** времени, обычно увеличение этого показателя отмечается, если уровень фактора VIII в плазме крови ниже 25% по сравнению с нормальным. При смешивании плазмы пациента с плазмой здорового человека в соотношении 1 : 1 активированное частичное **тромбопластиновое** время нормализуется, для этого требуется лишь 30—50% факторов VIII, IX или XI. Поэтому если в указанном тесте удлинненное активированное частичное **тромбопластиновое** время нормализуется, можно предполагать дефицит факторов VIII, или XI, или IX. Если коррекции не происходит, можно предполагать ингибиторную гемофилию.
- удлинение времени свертывания крови;
- снижение активности фактора VIII:C;
- отсутствие или резкое снижение содержания в крови VIII:Ag (определение производится **иммунорадиологическим** или **иммуноферментным** методом). При наиболее тяжелых формах гемофилии A VIII:Ag в крови отсутствует, при умеренно выраженных или легко протекающих формах заболевания VIII:Ag определяется в крови, но в низкой концентрации;
- удлинение времени **рекальцификации** плазмы (в настоящее время этот метод применяется редко).

Изменений таких показателей гемостаза, как длительность кровотоечения, агрегация тромбоцитов с ристоцетином, **протромбиновое** и **тромбиновое** время и содержание в крови фибриногена при гемофилии не наблюдается.

Иммунологический анализ крови. Характерных изменений **иммунограммы** при гемофилии A не отмечается. При развитии вторичного ревматоидного синдрома в крови определяются циркулирующие иммунные комплексы и ревматоидный **фактор**, возможно увеличение содержания γ -глобулинов.

Диагностика

Диагноз гемофилии A обычно не труден и ставится на основании следующий признаков:

- **гематомный** тип кровоточивости с поражением опорно-двигательного аппарата (**гемартрозы**), появляющийся в раннем детском возрасте;
- упорные поздние кровотечения после травм и хирургических вмешательств;
- увеличение активированного частичного тромбопластинового времени и времени свертывания крови при нормальных показателях времени кровотоечения, тромбинового и протромбинового времени;

- нормализация показателя активированного частичного **тромбопластинного** времени при смешивании плазмы больного с плазмой здорового донора;
- низкая активность или полное отсутствие в крови фактора VIII;
- наличие в родословной больного мужчин, страдавших гемофилией;
- быстрое купирование кровотечений после применения оптимальных доз **криопреципитата** фактора VIII.

Постановка диагноза гемофилии А может быть затруднительна при слабо выраженной клинической симптоматике заболевания.

Необходимо также проводить дифференциальную диагностику гемофилии А с **гемофилиями В и С**, а также с дефицитом других факторов свертывания, что можно сделать с помощью заменно-перекрестных проб (см. далее, в конце раздела «Наследственные коагулопатии»).

Выявление носителей гемофилии и диагностика гемофилии у плода

Чрезвычайно важно знать, являются ли женщины-члены семьи больного гемофилией носителями **гена** заболевания. Для этого необходимо составить родословную и установить родство потенциальной носительницы гена гемофилии с мужчинами — больными гемофилией. Более точным методом выявления носительства гемофилии является определение генотипа. В настоящее время при генетическом анализе гемофилии используют сцепленные полиморфные маркеры (**ПДРФ** — полиморфизм длин **рестрикционных** фрагментов), чтобы проследить наследование гена гемофилии в родословной (непрямой анализ гена) (Нильссон, 1999). Прямой анализ гена и выявление в нем мутаций в настоящее время производится в основном при гемофилии В (дефиците фактора IX). Анализ мутации при гемофилии А более затруднителен в связи с большими размерами и сложностью гена фактора VIII.

Благодаря исследователям Mibashan и сотр. (1980) стала возможной *диагностика гемофилии у плода*. Для этого на 19–20-й неделе беременности после ультразвукового исследования плода и установления мужского пола производят пункцию пупочной вены (под контролем ультразвука) и в **полученной** крови определяют концентрацию VIII:C.

Для более ранней диагностики гемофилии плода (на 10–12-й неделе беременности) производится биопсия ворсин хориона и производится анализ ДНК (непрямой и прямой анализ **генов**).

Гемофилия А у женщин

Описаны очень редкие случаи **гемофилии А** у женщин (De la Chapelle, Ikkala, Nevanlinna, 1961; Gilchrist, Hammond, Melnyk, 1965; Ulutin, Muftuoglu, Palamar, 1965), при этом, как правило, речь идет о гетерозиготных женщинах-носителях, у которых еще на ранних стадиях эмбрионального развития происходит абсолютная инактивация X-хромосомы, вследствие чего резко снижается продукция фактора VIII.

Гомозиготная истинная гемофилия А может возникать у девочки, отец которой болен гемофилией, а мать является передатчицей (носителем) этого заболевания. В данной ситуации речь идет о двойном наследовании гена гемофилии. Обычно такие случаи развития гемофилии наблюдаются в браках между кровными родственниками.

Половина девочек, родившихся от брака мужчины-больной гемофилией и женщины-носительницы гена этого заболевания будут иметь две патологических X-хромосомы (одну — от больного отца, вторую — от матери),

3. С. Баркаган (1988) указывает, что легкая форма дефицита фактора VIII (более 5%) с небольшой кровоточивостью может наблюдаться у женщин-носительниц гемофилии из гемофилических семей. Развитие гемофилии А у этих женщин объясняется тем, что вырабатываемый гемофилической X-хромосомой аномальный фактор VIII тормозит функцию аллельного гена во второй нормальной X-хромосоме.

Кроме того, возможно развитие гемофилии А у женщин с синдромом Шерешевского-Тернера (кариотип 45X0, хромосома X единственная), происходящих из гемофилических семей.

Клиническая картина «женской гемофилии» аналогична клинике гемофилии у мужчин, степень тяжести зависит от степени дефицита фактора VIII. Однако следует еще раз подчеркнуть большую редкость гемофилии у женщин и необходимость тщательной дифференциальной диагностики, так как нередко за диагнозом «женской гемофилии» скрываются приобретенные коагулопатии (в первую очередь, болезнь фон Виллебранда) и другие формы геморрагических диатезов.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса)

Гемофилия В — наследственный геморрагический диатез, обусловленный дефицитом активности фактора IX (плазменного компонента тромбопластина) (3. С. Баркаган, 1988).

Фактор IX синтезируется в печени, является **одноцепочным** гликопротеином с молекулярной массой около 56000. Ген фактора IX расположен на длинном плече X-хромосомы в регионе, не совпадающем с расположением гена фактора VIII. В настоящее время структура гена фактора IX определена, он содержит 8 экзонов и 7 интронов, насчитывает 415 аминокислот. Для синтеза фактора IX необходим витамин К.

Активный фактор IXa вместе с активным фактором VIIIa и фосфолипидами тромбоцитов в присутствии ионов кальция образует комплекс «геназа», который превращает неактивный фактор X в активную форму Xa.

Гемофилия В наследуется рецессивно. Болеют мужчины, заболевание передается женщинами.

В настоящее время выявлены различные мутации гена фактора IX, обуславливающие развитие гемофилии В. В пятом издании международной базы данных по гемофилии (Gianelli, Green, Sommer,

1994) приводятся результаты прямого анализа гена фактора IX более чем 800 больных гемофилией. В общей сложности обнаружено 476 уникальных мутаций гена фактора IX, точечных мутаций, коротких вставок, делеций. Однако, следует заметить, что не существует специфической мутации гена, в каждой семье имеется своя индивидуальная мутация.

Гемофилия В — неоднородное заболевание, выделяют несколько его основных вариантов:

- гемофилия B^- характеризуется сниженной активностью фактора IX в плазме и отсутствием его антигена, т.е. имеет место резко выраженное нарушение синтеза фактора IX;
- гемофилия B^+ характеризуется снижением активности фактора IX в плазме при нормальном содержании его антигена, что свидетельствует о продукции аномальных, не проявляющих физиологической активности, форм фактора IX;
- гемофилия B_{RA}^+ или CRM^+ , при которой очень низкая активность фактора IX сочетается с умеренным снижением содержания его антигена;
- гемофилия B_M^+ , при которой проявляется ингибирующее влияние аномального фактора IX на комплекс тканевого тромбопластина и фактора VII. Уровень антигена фактора IX нормальный;
- гемофилия B_M^- (с дефицитом фактора VII) — характеризуется снижением фактора VII наряду со снижением активности фактора IX, антиген фактора IX отсутствует.

Существуют также различные варианты гемофилии В, названные в честь городов, в которых они были описаны. Так, например, имеется вариант гемофилии $B_{Лейден}$. Для нее характерно снижение в плазме активности фактора IX при нормальных уровнях антигенов фактора IX и фактора VII.

Клиническая симптоматика гемофилии В идентична клиническим проявлениям гемофилии А, однако гемартрозы и гематомы наблюдаются несколько реже. По сравнению с гемофилией А ингибиторные формы гемофилии В встречаются значительно реже.

Для гемофилии В, как и для гемофилии А характерны удлинение времени свертываемости и времени рекальцификации плазмы, увеличение активированного и частичного тромбопластинового времени при нормальных показателях протромбинового и тромбинового времени.

Дифференциальная диагностика гемофилии В производится с гемофилией А и другими коагулопатиями с помощью перекрестных проб (см. в конце главы «Наследственные коагулопатии»).

Степень тяжести гемофилии В оценивается также, как и при гемофилии А (по уровню в крови фактора IX).

Выявление носителя и антенатальная диагностика осуществляются с помощью определения в крови активности фактора IX и уровня его антигена. Более точным является генный анализ препаратов крови или антенатальных хорионбиоптатов с использованием ДНК-типирования и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Гемофилия С (болезнь Розенталя)

Гемофилия С — наследственный геморрагический диатез, обусловленный дефицитом в плазме крови свертывающего фактора XI. Заболевание впервые описано **Розенталем** в 1953 г.

Фактор XI является гликопротеином с молекулярной массой около 160 000 дальтон, синтезируется в печени, необходим для осуществления внутреннего пути активации свертывания крови. Активная форма фактора XIa образуется при участии фактора XIIa и высокомолекулярного кининогена (фактора **Фитцджеральда-Фложе**). Активная форма фактора XIa активирует фактор IX.

Ген, контролирующий синтез фактора XI, не сцеплен с X-хромосомой, располагается в области 4-й хромосомы, поэтому заболевание встречается как у мужчин, так и у женщин. Гемофилия С относится к заболеваниям с неполным рецессивным типом наследования, распространенность составляет около 1 случая на 1 млн. человек. Наиболее часто заболевание встречается у евреев-ашкенази. По данным **Seligsohn** (1978) около 0.3% евреев-ашкенази являются гомозиготами по дефициту фактора XI.

Дефицит фактора XI является следствием мутации гена, контролирующего синтез этого фактора свертывания. Описаны три типа мутаций гена фактора XI. При первом типе мутации происходит нарушение сплайсинга — процесса удаления **интронов** и объединения экзонов в зрелую м-РНК. При втором типе мутации происходит остановка кодона (кодон — это три рядом находящиеся основания, обеспечивающие включение одного аминокислотного остатка в полипептидную цепь, либо сигнал начала или завершения транскрипции). При третьем типе мутации происходит замена аминокислот в гене. В результате второго и третьего типов образуется функционально неактивный фактор XI. При втором типе мутаций отмечаются более выраженные кровотечения. Вторым и третьим типами наблюдаются у евреев-ашкенази, а у евреев Ирака — чаще первым и вторым типами мутаций. Имеются данные, свидетельствующие о том, что наибольшее значение имеют мутации, происходящие в 9-м и 10-м экзонах гена фактора XI, что обуславливает его дефицит (Pugh, McVey, Tuddenham, Hancock, 1995).

Клиническая симптоматика гемофилии С весьма вариабельна и зависит от степени тяжести заболевания. Различают латентную, малую и выраженную формы гемофилии С (З. С. **Баркаган**, 1988). *Латентная* форма характеризуется кровотечениями, возникающими только при травмах и операциях, спонтанных геморрагии нет. При *малой гемофилии С* (легкая форма) спонтанных кровотечений нет, но наблюдаются кровотечения при травмах и полостных операциях и вмешательствах на **ЛОР-органах**. Однако в ряде случаев и небольшие операции (удаление зубов и др.) могут сопровождаться кровотечениями.

Выраженная форма гемофилии С характеризуется и спонтанной кровоточивостью (носовые кровотечения, кожные геморрагии) и обильными и длительными кровотечениями при травмах и хирургических

вмешательствах. При выраженной форме гемофилии С возможно развитие тяжелых гематом и острых гемартрозов.

Гемофилия С у женщин может проявляться **меноррагиями**, однако почти никогда не бывает послеродовых кровотечений. Наряду с этим хирургические вмешательства могут осложниться тяжелыми кровотечениями.

Большинство клинических наблюдений свидетельствует о том, что гемофилия С протекает значительно легче, чем гемофилия А. Большинство больных с дефицитом фактора XI не имеют клинических проявлений в обычных условиях («**силентная**» гемофилия С — **асимптомная** форма заболевания) при отсутствии травм или хирургических вмешательств.

Лабораторные данные. Характерно удлинение активированного частичного **тромбопластинового** времени, а также выраженные нарушения **аутокоагуляционного** теста, который З. С. Баркаган (1988) считает лучшим тестом для выявления дефицита фактора XI. Содержание фактора XI и антигена фактора XI в плазме крови резко снижено или отсутствует.

Для дифференциальной диагностики гемофилии С с другими формами врожденных коагулопатий применяются перекрестные пробы.

Болезнь фон Виллебранда

Болезнь фон Виллебранда — гетерогенная группа наследственных и приобретенных коагулопатий, обусловленных нарушением синтеза или качественными аномалиями фактора фон Виллебранда.

Фактор фон Виллебранда вырабатывается **эндотелиальными** клетками и **мегакариocyтами**. Он состоит из **мультимеров**, молекулярная масса которых колеблется от 800 до 20 000 килодальтон. **Мультимеры** состоят из отдельных субъединиц с молекулярной массой 220 килодальтон. Различают **мультимеры** с низкой, промежуточной и высокой молекулярной массой. Различные домены фактора фон Виллебранда взаимодействуют с фактором VIII, гепарином, коллагеном, рецепторами тромбоцитов.

Фактор фон Виллебранда циркулирует в крови в комплексе с фактором VIII и выполняет две основные функции:

- обеспечивает адгезию тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки, связываясь с **гликопротеинами Ib и IIb/IIIa** мембраны тромбоцитов;
- стабилизирует молекулу фактора VIII и транспортирует его к месту формирования **гемостатической** пробки.

Ген фактора фон Виллебранда находится на хромосоме 12 и содержит 52 **экзона**. Он кодирует **профактор** фон Виллебранда — белок, состоящий из 2813 аминокислот.

В настоящее время установлены молекулярные дефекты при некоторых подтипах болезни фон Виллебранда. Мутации в подвидах ПА и **IIb** располагаются в области экзона 28. Этот экзон кодирует участок фактора фон Виллебранда, взаимодействующий с **тромбоцитарным гликопротеином Ib**. Выяснено, что изменения гена фактора фон Виллебранда включают делеции, вставки, точечные мутации, **альтера-**

тивные экзон-интронные соединения и сайты преждевременной остановки транскрипции.

Заболевание впервые описано Эриком фон Виллебрандом в 1926 г. у жителей Аландских островов. Болезнь фон Виллебранда является наиболее распространенным наследственным геморрагическим диатезом, им страдает около 1% населения (Rodgers, Greenberg, 1999). Развитие заболевания связано с дефектом гена фактора фон Виллебранда. Заболевание может наследоваться аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно в зависимости от формы заболевания.

Патогенез

Основным дефектом при болезни фон Виллебранда является нарушение синтеза фактора фон Виллебранда или качественная аномалия. Как указывалось ранее, фактор фон Виллебранда необходим для осуществления адгезивной функции тромбоцитов, а, кроме того, он является носителем фактора VIII, защищает его от разрушения и препятствует быстрому выведению его из кровеносного русла. Фактор фон Виллебранда составляет около 98–99% всей массы комплекса фактор VIII: фактор фон Виллебранда. Вследствие вышеуказанных обстоятельств при болезни фон Виллебранда наблюдается нарушение функции или дефицит фактора VIII:С, что объясняется вторичным эффектом отсутствия защитного действия фактора фон Виллебранда (Klot, Koppelman, Bouma, 1998). Таким образом, при болезни фон Виллебранда развивается двойной гемостатический дефект: нарушение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза.

Классификация

В зависимости от величины мультимеров фактора фон Виллебранда и результатов определения в плазме крови антигена фактора фон Виллебранда и активности ристоцетинового фактора выделяют определенные типы болезни фон Виллебранда (табл. 36)

Таким образом, различают три основных типа болезни фон Виллебранда и тромбоцитарную форму заболевания. Наиболее частый I тип — классический, он характеризуется снижением синтеза фактора фон Виллебранда и связанного с ним антигена. В плазме крови при I типе присутствуют все мультимеры фактора.

При II типе резко снижено образование и содержание в крови наиболее активных больших мультимеров фактора фон Виллебранда, преобладают малые мультимеры с низкой функциональной (гемостатической) активностью. Тип II подразделяется на 3 подтипа — ПА, ПВ, ПС.

Подтип ПА характеризуется отсутствием высоко- и среднемoleкулярных мультимеров фактора фон Виллебранда в плазме, на поверхности и в гранулах тромбоцитов, что, естественно, ведет к нарушению гемостаза.

При подтипе ПВ в плазме резко снижено количество крупных мультимеров фактора фон Виллебранда, а на поверхности тромбоцитов ко-

Табл. 36. Типы болезни Виллебранда (цит. по Schmidt, 1998)

Тип	Тип наследования	Выраженность клинических проявлений	Патогенетические особенности
I (классический, наиболее распространенный)	Аутосомно-доминантный	Различная, от слабо выраженной до умеренной	Уменьшено содержание vWF:Ag и vWF:RCoF; присутствуют все мультимеры; имеется хороший ответ на DDAVP
IIA	Аутосомно-доминантный	Различная	Снижено содержание vWF:Ag и более значительно снижен уровень vWF:RCoF; в плазме и тромбоцитах отсутствуют мультимеры с большой и промежуточной молекулярной массой; плохой ответ на DDAVP
IIB	Аутосомно-доминантный	Различная	Небольшое снижение уровня vWF:Ag и переменное vWF:RCoF, резкое снижение количества мультимеров высокой массы в плазме; количество и активность мультимеров в тромбоцитах нормальные; характерна тромбоцитопения, особенно после DDAP
IC	Аутосомно-рецессивный	Варибельная, от умеренной до тяжелой	Редкая форма; большие мультимеры фактора Виллебранда в плазме отсутствуют
III	Аутосомно-рецессивный	Тяжелая форма заболевания	У гетерозигот заболевание протекает бессимптомно; у гомозигот низкий уровень vWF:Ag, vWF:RCoF и всех мультимеров; снижен уровень VIII:C; нет ответа на DDAP
Тромбоцитарная болезнь Виллебранда (псевдобольная Виллебранда)	Аутосомно-доминантный	Варибельная	Заболевание тромбоцитов; патология тромбоцитарных GPIb-рецепторов; отсутствуют большие мультимеры фактора Виллебранда; в мазках крови определяются тромбоциты больших размеров, тромбоцитопения; тромбоцитарные агрегаты с низкой концентрацией ристоцетина

Примечание:

vWF:Ag — антиген фактора Виллебранда;

vWF:RCoF — активируемый ристоцетином кофактор, индуцирующий связывание фактора Виллебранда с тромбоцитами;

DDAP — синтетический аналог вазопрессина (1-дезамино-8-Д-аргинин-вазопрессин)

личество их нормальное или даже повышенное, ристоцетиновая агрегация тромбоцитов, как правило, не нарушена. В основе патогенеза подтипа ПВ лежит нарушение A1 домена фактора фон Виллебранда и повышение связывания мембраны тромбоцитов и мультимеров аномального фактора фон Виллебранда с высокой молекулярной массой, что приводит к их исчезновению из плазмы крови. Нередко наблюдается умеренная **тромбоцитопения**.

При подтипе НС отсутствует нормальная **триплетная** структура фактора фон Виллебранда в плазме и тромбоцитах, в плазме нет крупных мультимеров.

III тип характеризуется резким снижением или полным отсутствием в плазме крови фактора фон Виллебранда и его антигена, утратой высокомолекулярных фракций фактора фон Виллебранда. Как правило, течение заболевания тяжелое.

Тромбоцитарный тип болезни фон Виллебранда (псевдобольная фон Виллебранда)

В основе этого типа болезни фон Виллебранда лежит чрезмерно выраженное связывание плазменного фактора фон Виллебранда с тромбоцитами, что обусловлено мутацией гликопротеиновых **тромбоцитарных** рецепторов GPIb. Это приводит к высокой аффинности тромбоцитов к плазменному фактору фон Виллебранда и исчезновению из плазмы его высокомолекулярных мультимеров. Тромбоцитарный тип болезни фон Виллебранда часто сопровождается **тромбоцитопенией**.

Таким образом, существует определенное сходство ПВ типа и тромбоцитарного типа болезни фон Виллебранда. Для отличия этих типов между собой применяется тест определения **ристоцетининдуцированной** агрегации тромбоцитов. При ПВ типе болезни фон Виллебранда повышенная **агрегационная** способность тромбоцитов обусловлена аномальным плазменным фактором фон Виллебранда и становится нормальной при смешивании тромбоцитов пациента и плазмы здорового донора (не содержащей аномального фактора фон Виллебранда). При **тромбоцитарном** типе болезни фон Виллебранда **ристоцетининдуцированная** агрегация тромбоцитов также повышена, но становится нормальной при смешивании плазмы пациентов и тромбоцитов здорового человека.

При тромбоцитарном типе болезни фон Виллебранда может наблюдаться макроцитоз тромбоцитов, чего нет при ИВ типе, тромбоцитопения может усиливаться при введении нормального фактора фон Виллебранда, чего не бывает при ПВ типе.

В 1994 г. Международное общество по изучению тромбозов и гемостаза предложило новую, пересмотренную **фенотипическую** классификацию болезни фон Виллебранда (Sadler, 1994) (табл. 37).

Характеристика типов болезни фон Виллебранда согласно пересмотренной классификации 1994 г.

Тип 1. Этот тип встречается у 70–80% больных болезнью фон Виллебранда и характеризуется мало выраженными количественными и

Табл. 37. Пересмотренная классификация болезни Виллебранда (1994)

Типы	Характерные особенности
1	Частичный дефицит фактора Виллебранда
2А	Фактор Виллебранда с утратой высокомолекулярных мультимеров и обусловленное этим снижение функции тромбоцитов
2В	Фактор Виллебранда с утратой высокомолекулярных мультимеров в связи с высокой аффинностью к тромбоцитарному гликопротеину Ib
2М	Фактор Виллебранда с сохраненными высокомолекулярными мультимерами, но со сниженной функцией тромбоцитов
2N	Фактор Виллебранда со сниженной аффинностью к фактору VIII
3	Тяжелый дефицит фактора Виллебранда

качественными изменениями фактора фон Виллебранда. У большинства больных его уровень составляет 30-50% от нормальной величины. 1 тип болезни фон Виллебранда наследуется **аутосомно-доминантно**. Высокомолекулярные комплексы фактора фон Виллебранда в плазме крови присутствуют. Установлено, что при 1 типе болезни имеются мутации в **D3-домене** фактора фон Виллебранда.

Тип 2А. Этот тип заболевания встречается у 15-20% больных с болезнью фон Виллебранда, наследуется аутосомно-доминантно. Уровни фактора VIII:С и фактора фон Виллебранда в плазме переменны, могут быть нормальными или сниженными. Содержание в крови фактора фон Виллебранда может оказаться более высоким при определении его иммунологическими методами, чем при использовании функциональных методов. Характерно отсутствие или резкое снижение в плазме крови и тромбоцитах высоко- и **среднемолекулярных** мультимеров фактора фон Виллебранда. Предполагается, что при 2А типе имеет место **протеолитическая** деградация фактора фон Виллебранда, что приводит к патологии мультимеров. При 2А типе значительно снижена активность **vWF:RCoF**. Установлено, что при 2А типе заболевания наблюдается мутация и, следовательно, дефект в области **A2-домена** фактора фон Виллебранда, что **приводит** к увеличению его чувствительности к протеолизу в крови.

Тип 2В. Этот тип наследуется аутосомно-доминантно и характеризуется утратой или резким снижением количества высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда, одновременно увеличивается количество низкомолекулярных мультимеров. Тип 2В встречается у 3-5% больных болезнью фон Виллебранда. Более чем в 90% случаев при типе 2В имеются мутации в области **A1-домена** фактора фон Виллебранда, что значительно увеличивает его аффинность к тромбоцитам. Измененный фактор фон Виллебранда связывается с тромбоцитами и может выводить их из циркуляции. Пациенты с этим типом заболевания имеют **гемостатический** дефект, обусловленный качественной аномалией фактора фон Виллебранда и **интермиттирующей** тромбоцитопенией. Уровни фактора VIII:С и фактора фон Виллебранда в плазме крови переменны.

ны, а исследования, проведенные с использованием титруемых доз **ристоцетина**, показали, что агрегация нормальных тромбоцитов повышена и индуцируется необычно малыми количествами **ристоцетина**. Содержание фактора фон Виллебранда в тромбоцитах нормальное.

Тип 2С. В новой пересмотренной классификации тип 2С включен в группу 2А. При типе 2С количество высокомолекулярных **мультимеров** фактора фон Виллебранда резко снижено и отмечаются его качественные дефекты. В большинстве случаев отмечается увеличение количества низкомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда. Снижена также активность **vWF:RCoF**. Заболевание наследуется **аутосомно-рецессивно**.

Тип 2N. При этом типе мутациям подвергается комплекс фактора фон Виллебранда с фактором VIII, в результате чего развивается **аутосомная гемофилия**, при этом уровень фактора VIII в крови достоверно ниже, чем содержание фактора фон Виллебранда. Мутации обычно наблюдаются в месте связи вблизи терминальной аминокислотной группы субъединицы фактора фон Виллебранда (Foster, Fulcher, Marti, 1987). При типе 2N активность антигена фактора фон Виллебранда **vWF:RCoF** обычно нормальная. Тип 2N в старых классификациях имел оригинальное название **Normandy** (нормандский). Принято считать, что пациентов с дефицитом фактора VIII и геморрагическим синдромом, у которых заболевание не сцеплено с X-хромосомой, и которые не реагируют полностью на лечение, применяемое при гемофилии А, следует относить к типу 2N.

К сожалению, тесты для определения типа 2N болезни фон Виллебранда не являются рутинными. Эти тесты включают определение фактора VIII в комплексе с фактором фон Виллебранда.

Тип 2М. К этому варианту относится небольшое количество пациентов, которые имеют лабораторные признаки заболевания, сходные с типом 2А, но нет снижения крупномолекулярных мультимеров (нормальный **мультимерный анализ**). При типе 2М обнаружены мутации в домене **A1** фактора фон Виллебранда, что приводит к нарушению связывания фактора фон Виллебранда с **гликопротеиновым рецептором** тромбоцитов **GP1b**.

Тип 3. Этот тип встречается у 1–3% больных и является наиболее тяжело протекающим вариантом болезни фон Виллебранда. У гомозиготных пациентов имеется значительный дефицит фактора фон Виллебранда и фактора VIII:С в плазме, а также отсутствие фактора фон Виллебранда в тромбоцитах и **эндотелиоцитах**. Заболевание наследуется **аутосомно-рецессивно**. Тип 3 наиболее характерен для кровных родственников. У некоторых больных с 3 типом болезни обнаруживаются большие **делеции** в одном или обоих аллелях гена фактора фон Виллебранда (Mancuso, Tuley, Castillo, 1994). У этих пациентов велик риск появления аллоантител, ингибирующих фактор фон Виллебранда.

Менее выраженные клинические и лабораторные проявления заболевания могут быть обнаружены у отдельных **гетерозигот**, но такие случаи очень трудны для идентификации. Результаты исследования мультимеров фактора фон Виллебранда очень противоречивы и вариабельны.

Клиническая картина

Симптоматика заболевания очень вариабельна, наряду с легко протекающими вариантами с незначительным геморрагическим синдромом наблюдаются формы болезни, характеризующиеся тяжелым течением и обильными кровотечениями.

Обычно кровоточивость начинается в раннем детском возрасте, в последующем наблюдается чередование обострений и ремиссий, но все-таки имеется тенденция к уменьшению геморрагических проявлений с возрастом. Следует отметить, что у девочек возможны значительные кровотечения в периоде полового созревания (обильные менструации, носовые кровотечения). У многих взрослых женщин наблюдаются выраженные маточные кровотечения во время **менструации**. Меноррагии могут продолжаться 8–10 и более дней и **плохо** поддаются лечению. Важно помнить, что кровотечения усиливаются под влиянием **внутриматочных** противозачаточных спиралей.

Носовые кровотечения являются наиболее частым проявлением заболевания у мужчин и женщин, могут часто рецидивировать и быть очень выраженными. Частые рецидивы носовых кровотечений **обусловлены** в определенной мере сосудистыми **дисплазиями**, которые часто наблюдаются при болезни фон Виллебранда.

При нетяжелых формах заболевания наблюдаются умеренно выраженная геморрагическая сыпь на коже и **кровоточивость** слизистых оболочек, что является отражением нарушения первичного гемостаза. При тяжелых формах заболевания наблюдаются обширные подкожные кровоизлияния, внутримышечные гематомы и гемартрозы, аналогичные тем, которые характерны для гемофилии А.

Эти клинические проявления обусловлены дефицитом фактора VIII:C, который может наблюдаться при тяжелой форме болезни фон Виллебранда. Следует заметить, что кровоизлияния в суставы при болезни фон Виллебранда редко вызывают тяжелые, калечащие гемартрозы в отличие от гемофилии А.

Тяжелые формы заболевания могут проявляться также обильными кровотечениями после травм, удаления зубов, оперативных вмешательств, возможны тяжелые желудочно-кишечные кровотечения.

Сравнительно редко наблюдаются почечные кровотечения и **внутримозговые** кровоизлияния.

Выраженность подкожных и внутримышечных гематом, спонтанных кровотечений различной локализации, а также возникающих после травм, операций зависит от степени дефицита фактора VIII:C. Чем ниже содержание в плазме крови больных фактора VIII:C, тем **выраженнее** геморрагический синдром.

Болезнь фон Виллебранда часто сочетается с заболеваниями, при которых имеются **дисплазия** соединительной ткани и сосудистая **дисплазия** — с болезнью Рандю-Ослера, синдромом Марфана и др. Такое сочетание не случайно, потому что фактор фон Виллебранда и его антиген продуцируются в **эндотелиальных** клетках, и поэтому при сосу-

дистых дисплазиях и дисмезенхимозах синтез фактора фон Виллебранда нарушается. Нередко при осмотре больных болезнью фон Виллебранда выявляются признаки дисплазии соединительной ткани в виде гиперрастяжимости кожи, гиперподвижности суставов и др.

Беременность оказывает на течение болезни фон Виллебранда неоднозначное влияние. Нередко во время беременности под влиянием эстрогенов уровень фактора фон Виллебранда и его антигена в плазме крови повышается, такая же тенденция может наблюдаться и перед родами. Однако данные изменения наблюдаются не у всех женщин и считается, что опасность развития тяжелых кровотечений в родах и в послеродовом периоде существует всегда.

В целом, однако, можно считать, что у большинства больных болезнью фон Виллебранда течение заболевания более благоприятное по сравнению с гемофилией А, и оно значительно реже приводит к таким осложнениям, как выраженная хроническая железодефицитная анемия, хронические артропатии, появление в крови иммунных ингибиторов фактора VIII и фактора фон Виллебранда.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Характерных изменений нет. При тяжелой форме заболевания, частых кровотечениях развивается гипохромная анемия.

Общий анализ мочи. Характерных изменений нет. В редких случаях, как правило, при тяжелой форме заболевания наблюдается гематурия, возможно появление эритроцитарных цилиндров.

Биохимический анализ крови. Специфических изменений не существует. При развитии хронической железодефицитной анемии снижается содержание в крови железа.

Исследование системы гемостаза. Выраженность и направленность изменений системы гемостаза зависят от типа и степени тяжести болезни фон Виллебранда. Наиболее характерные изменения системы гемостаза заключаются в следующем:

- удлиненное время кровотечения (лишь при 1 типе у некоторых больных этот показатель нормальный);
- нормальное или удлиненное активированное частичнотромбопластиновое время (показатели этого теста тесно связаны с уровнем фактора VIII:C в плазме крови больных);
- значительное изменение показателей ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 38);
- изменение уровня и фактора фон Виллебранда в плазме крови и баланса его мультимеров в зависимости от типа болезни (табл. 38);
- изменение уровня антигена фактора фон Виллебранда в крови и vWF:RCoF в зависимости от типа болезни;
- нормальные показатели времени свертывания крови (за исключением 3 типа болезни, при котором снижен уровень фактора VIII:C в плазме).

Изменения показателей системы гемостаза при болезни фон Виллебранда в зависимости от типа представлены в табл. 38.

Табл. 38. Изменение показателей системы гемостаза при болезни фон Виллебранда (Turgeon, 1999)

Показатели	Тип I	Тип IIA	Тип IIB	Тип HC	Тип III	Тип тромбоцитарный
Количество тромбоцитов в периферической крови	N	N	N или ↓	N	N	Нижняя граница нормы или ↓
Время кровотечения	↑ или N	T	T	T	↑	↑
Содержание в плазме фактора VIII:C	N или ↓	N или ↓	N или ↓	N	N	N или ↓
Содержание в плазме vWF Ag	↓	N или ↓	N или ↓	N или ↓	↓	N или ↓
Содержание в плазме vWF RCoF	↓	↓	N или ↓	↓	↓	N или ↓
Ристоцетининдуцированная агрегация тромбоцитов	N или ↓	↓ или отсутствует	T	↓	Отсутствует	T

Примечания: T — увеличено; ! — снижено; vWF:Ag — антиген фактора фон Виллебранда; vWF:RCoF — активируемый ристоцетином кофактор, индуцирующий связывание фактора фон Виллебранда с тромбоцитами.

Ведущими лабораторными методами диагностики болезни фон Виллебранда являются **ристоцетин-индуцируемая** агрегация тромбоцитов и количественное определение фактора фон Виллебранда в плазме крови больных.

Определяя **ристоцетин-индуцированную** агрегацию тромбоцитов, можно оценить активность плазменного и **тромбоцитарного** фактора фон Виллебранда. Метод основан на способности антибиотика **ристоцетина** (ристомицина) вызывать агрегацию тромбоцитов при наличии на их мембране специфических **гликопротеиновых** рецепторов **GP1b** в присутствии фактора фон Виллебранда. Способность тромбоцитов к агрегации при добавлении ристоцетина находится в прямой зависимости от концентрации фактора фон Виллебранда в плазме больного, что позволяет производить количественное определение фактора фон Виллебранда. В связи с тем, что при типе **IIB** и **тромбоцитарном** типе болезни фон Виллебранда **ристоцетин-индуцированная** агрегация повышена, количественное определение фактора фон Виллебранда производится с отмывыми стандартными тромбоцитами, к которым добавляется **бестромбоцитарная** плазма больного (источник фактора фон Виллебранда).

Более точным методом определения фактора фон Виллебранда является **иммуоферментный** метод. В последние годы применяется высокоспецифичный и чувствительный метод определения фактора фон Виллебранда в плазме, который основан на его сродстве к коллагену. Для этого используют растворимый коллаген III типа (полученный из

человеческой плаценты), который **имобилизуют** на микроплатах. Для титрования применяются **поликлональные** антитела к фактору фон Виллебранда, а связывание коллагена регистрируется фотометрически.

Существует также чрезвычайно чувствительный радиоиммунологический метод определения фактора фон Виллебранда.

Более подробно диагностика вариантов (типов) болезни фон Виллебранда представлена в табл. 39.

Лабораторные тесты позволяют осуществлять также дифференциальную диагностику болезни фон Виллебранда и различных видов гемофилии (табл. 40)

Диагностика

Диагноз болезни фон Виллебранда основывается на совокупности следующих признаков (З. С. Баркаган, 1988):

- **аутосомно-доминантное** (типы I, ПА, ПВ, **тромбоцитарный**) или **аутосомно-рецессивное** (типы ПС, III) наследование заболевания;
- **микроциркуляторный** (при более легких) или **микроциркуляторно-гематомный** (при более выраженных формах заболевания) тип кровоточивости;
- значительное удлинение времени кровотечения, особенно при обострении заболевания;
- снижение **ристоцетин** (ристомин)–индуцированной агрегации тромбоцитов (кроме типа ПВ и **тромбоцитарного** типа, при которых она увеличена);
- **снижение** активности в плазме крови фактора фон Виллебранда;
- снижение уровня антигена, связанного с фактором фон Виллебранда, в плазме и тромбоцитах (при **тромбоцитарном** типе может отмечаться нормальный уровень антигена);
- снижение активности фактора **VIII:C**, наиболее выраженное при III типе болезни фон Виллебранда, при остальных типах показатель очень variabelен. При добавлении нормальной плазмы, криопреципитата наступает нормализация показателя;
- при трансфузии **антигемофильной** плазмы или **криопреципитата** активность фактора **VIII:C** нарастает постепенно, достигает максимума к 6–8 ч, эффект однократного введения длится до 24–36 ч. У больных гемофилией А в отличие от болезни фон Виллебранда максимум активности фактора VIII наблюдается сразу же после введения, и далее активность его резко снижается в течение первых 6–8 ч;
- частое нарушение адгезии тромбоцитов.

Наследственный дефицит фибриногена

Наследственно обусловленный дефицит фибриногена в крови может быть выражен в различной степени. Различают **гипофибриногению** — сниженное содержание фибриногена в плазме крови и **афибриногению** — полное отсутствие фибриногена в крови.

А-(гипо)фибриногения наследуется **аутосомно-рецессивно**. Афибриногения проявляется при гомозиготном генотипе, а ги-

Табл. 39. Дифференциальная диагностика типов болезни фон Виллебранда (Rodgers, Greenberg, 1999)

Показатели	Тип I	Тип ПА	Тип IIB	Тип IC	Тип III	Тромбоцитарный тип
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Время кровотечения	Нормальное или удлиненное	Удлиненное	Удлиненное	Удлиненное	Удлиненное	Удлиненное
Уровень фактора VIII:C в плазме	Нормальный или снижен	Нормальный или снижен	Нормальный или снижен	Нормальный или снижен	Снижен	Нормальный или снижен
Уровень vWF:Ag в плазме	Нормальный или снижен	Нормальный или снижен	Нормальный или снижен	Снижен или нормальный	Снижен	Нормальный или снижен; повышена аффинность к тромбоцитам
Мультимеры фактора фон Виллебранда	Нормальные	Отсутствуют крупномолекулярные и среднимолекулярные мультимеры	Отсутствуют крупномолекулярные мультимеры	Крупномолекулярные мультимеры снижены, низкомолекулярные — увеличены, отсутствует нормальная триплетная структура, нарушена связывающая способность	Различные изменения, преобладание низкомолекулярных мультимеров или отсутствие мультимеров	Уменьшение крупномолекулярных мультимеров плазмы, связанное с «поглощением» их тромбоцитами
Активность ристоцетинового фактора	Нормальная или снижена	Снижена	Нормальная или снижена	Снижена	Снижена	Снижена или нормальная

Табл. 39. Дифференциальная диагностика типов болезни фон Виллебранда (Rodgers, Greenberg, 1999) (окончание)

Показатели	Тип I	Тип IIA	Тип IIB	Тип IIC	Тип III	Тромбоцитарный тип
Ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов	Нормальная или снижена	Снижена	Увеличена, агрегация наступает при низких концентрациях ристоцетина	Снижена	Заметно снижена	Увеличена с использованием тромбоцитов больного, нормальной плазмы и низкой концентрации ристоцетина
Содержание фактора фон Виллебранда в тромбоцитах	Нормальное или снижено	Отсутствуют большие и промежуточные мультимеры	Нормальное	Такие же изменения, как в плазме	Снижено или отсутствует	Нормальное
Дополнительные показатели	DDAVP увеличивает содержание в плазме VIII:C и vWF	DDAVP увеличивает уровень фактора VIII:C, но не vWF	Ответ на DDAVP variabelen: в отдельных случаях возможна внутрисосудистая агрегация тромбоцитов и тромбоцитопения; уровень vWF:RCoF и ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов повышены в присутствии плазмы больного; криопреципитат не вызывает агрегацию тромбоцитов, если не добавлен ристоцетин	Гетерозиготы идентифицируются с помощью мультимерного анализа. DDAVP увеличивает уровень vWF и V111:C	Ответ на DDAVP недостаточен, отсутствует эндотелиальный vWF; трудно выявлять носителей	Трансфузия vWF или DDAVP вызывает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов и тромбоцитопению. Криопреципитат in vitro вызывает агрегацию тромбоцитов

Табл. 40. Лабораторные тесты в дифференциальной диагностике болезни фон Виллебранда и гемофилии

Тесты	Гемофилия А	Болезнь фон Виллебранда	Гемофилия В	Гемофилия С
Время кровотечения	Нормальное	Увеличено	Нормальное	Нормальное
Ретракция кровяного сгустка	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Нормальная
Количество тромбоцитов в периферической крови	Нормальное	Нормальное или снижено (при IIIB и тромбоцитарном типах)	Нормальное	Нормальное
Агрегация тромбоцитов	Нормальная	Снижена	Нормальная	Нормальная
Протромбиновое время	Нормальное	Нормальное	Вариабельное	Нормальное
Активированное частичное тромбопластиновое время	Увеличено	Увеличено	Увеличено	Увеличено
Фактор VIII:C	Снижен или отсутствует	Снижен или нормальный (в зависимости от типа)	Нормальный	Нормальный
Фактор VIII:Ag	Снижен, иногда нормальный	Снижен	Нормальный	Нормальный
Фактор IX	Нормальный	Нормальный	Снижен	Нормальный
Фактор XI	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Снижен

пофибриногенемия рассматривается как гетерозиготная форма афибриногенемии.

Афибриногенемия впервые описана Rabe и Solomon в 1920 г., а гипофибриногенемия — Risak в 1935 г. Болеют мужчины и женщины.

Фибриноген (фактор I) синтезируется гепатоцитами и является основным субстратом для образования сгустка крови. Гены, контролирующие синтез фибриногена, локализованы на хромосоме 4, это α -, β , γ -гены (Kant, Fornace, Saxe et al., 1985).

Молекулярная основа генетического дефекта при а(гипо)фибриногенемии пока неизвестна, но установлено, что он может привести к дефекту синтеза, секреции и выделения фибриногена из гепатоцита. Дефицит фибриногена вызывает нарушение свертывания крови.

Клиническая картина

Клиническая симптоматика зависит от исходного уровня фибриногена в плазме крови больного.

Афибриногенемия. При полном отсутствии фибриногена выраженная симптоматика болезни отмечается уже при рождении ребенка и проявляется кефалогематомой, обширными экхимозами, меленой и длительным кровотечением из пуповины. Возможна гибель новорожденного в связи с внутримозговым кровоизлиянием.

В более позднем периоде развивается тяжелый геморрагический синдром. Наблюдаются кожные геморрагические сыпи в виде **петехий**, синяков, обширные подкожные и внутримышечные гематомы. Характерны кровотечения из сосудов слизистой оболочки полости рта, кровоточивость десен, могут развиваться **профузные** желудочно-кишечные, легочные, почечные кровотечения. Приблизительно у 20% больных наблюдаются кровоизлияния в крупные суставы, напоминающие таковые при гемофилии А. Однако в отличие от гемофилии гемартрозы менее выражены. У многих больных отмечаются обильные носовые кровотечения. Для женщин характерны обильные мено- и метроррагии. Кровотечения могут быть спонтанными, но очень часто они развиваются после травм и хирургических вмешательств.

Тяжелые кровоизлияния в головной мозг могут послужить причиной летального исхода.

Афибриногенемия характеризуется чередованием периодов усиленной кровоточивости и ремиссий, причем улучшение нередко наступает спонтанно. После начала лечения афибриногенемии препаратами, содержащими фибриноген, часто развиваются тромбозмболии. Причины развития этого феномена неясны.

Гипофибриногенемия. Снижение содержания фибриногена в крови наблюдается значительно чаще, чем полное его отсутствие. Небольшой дефицит фибриногена в плазме может протекать скрыто и выявляться только лабораторно. Клиническая картина при гипофибриногенемии характеризуется той же симптоматикой, что афибриногенемия, но в отличие от последней спонтанные кровотечения бывают чрезвычайно редко. Большей частью геморрагический синдром развивается после травм и хирургических вмешательств.

Следует отметить, что геморрагический синдром при гипофибриногенемии отмечается при содержании фибриногена в плазме менее 0.5 г/л.

Характерным признаком афибриногенемии и **гипофибриногенемии** является медленное заживление ран.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Патогномоничных изменений нет. При частых и обильных кровотечениях развивается **гипохромная** анемия.

Общий анализ мочи. Отклонений от нормы обычно нет. При почечных кровотечениях появляется гематурия.

Биохимический анализ крови. При частых и обильных кровотечениях снижается содержание железа в сыворотке крови. Других изменений, как правило, нет.

Исследование системы гемостаза,

Для афибриногенемии характерными являются следующие изменения:

- удлинение времени свертывания крови, времени кровотечения, **протромбинового** и **тромбинового** времени, активированного частичного **тромбопластинового** времени до неопределенных величин (кровь и плазма не свертываются);

- отсутствие свертывания при добавлении к исследуемой **рекальцифицированной цитратной** плазме тромбина, что указывает на нарушение конечного этапа свертывания — превращения фибриногена в фибрин под влиянием тромбина;
- нормализация указанных показателей гемостаза при добавлении к плазме больного нормальной плазмы или фибриногена;
- отсутствие фибриногена в плазме больного (определение содержания фибриногена в плазме производится гравиметрическим, **спектрофотометрическим**, хронометрическим, **иммунохимическим** методами или с использованием диск-электрофореза); необходимо подтвердить отсутствие фибриногена в плазме несколькими методами;
- нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, что обусловлено уменьшением **внутритромбоцитарного** пула фибриногена;
- умеренная **тромбоцитопения** (наблюдается лишь у 20–25% больных).

Для **гипофибриногенемии** характерны те же изменения, что и для **афибриногенемии**, но значительно менее выраженные. Кроме того, при гипофибриногенемии определяется сниженный уровень фибриногена в плазме крови — обычно ниже 0.5–1.5 г/л.

Наследственную **а(гипо)фибриногеномию** следует дифференцировать с приобретенной гипофибриногенемией и ДВС-синдромом, при котором может наблюдаться **гипофибриногенемия** потребления. Приобретенная **гипофибриногенемия** наблюдается значительно чаще и поэтому ставить диагноз генетически обусловленного дефицита фибриногена можно только после исключения всех вариантов приобретенной гипофибриногенемии (см. раздел «Приобретенные коагулопатии»). Наследственную **а(гипо)фибриногеномию** необходимо дифференцировать также с наследственной **дисфибриногенемией**.

Наследственная дисфибриногенемия (фибриногенопатия)

Наследственная дисфибриногенемия — это наследственная **коагулопатия**, характеризующаяся наличием в плазме больного аномально-го фибриногена. Заболевание наследуется **аутосомно-доминантно**. Впервые наследственная дисфибриногенемия описана Imperato в 1958 г. В настоящее время зарегистрированы более 200 семей, страдающих этим заболеванием и проживающих в различных городах мира. Патологический фибриноген обозначают по названию города, где он был открыт.

Фибриноген является белком с молекулярной массой около 341 000 дальтон, состоящим из трех пар полипептидных цепей — **A α** , **B β** и **γ** . В норме под влиянием тромбина от фибриногена отщепляются 4 **фибринопептида** (два пептида А и два пептида В). Оставшиеся после расщепления фибриногена фибрин-мономеры подвергаются полимеризации с образованием фибрин-полимера, растворяющегося под действием мочевины. Далее под влиянием фактора XIIIa фибрин-полимеры превращаются в стабильный нерастворимый фибрин (он нерастворим в мочеvine, **моноклоруксусной** кислоте).

При **дисфибриногенемии** имеется качественный дефект молекулы фибриногена, но точный дефект пока известен только для некоторых дисфибриногенемии. Например, при формах Манчестер, Луисвилл, Сидней аргинин в 16-й позиции α -цепи заменен гистидином, при аномалии Цюрих — **цистеином**. Предполагается синтез **мутантного** белка, а в некоторых случаях — ускоренный катаболизм фибриногена. Эти дефекты фибриногена приводят к тому, что нарушаются этапы превращения фибриногена в нерастворимый фибрин.

В зависимости от функциональных нарушений дисфибриногенемии классифицируют следующим образом (Bithelli, 1984):

- связанные с нарушением отщепления пептидов;
- связанные с нарушением полимеризации фибрин-мономеров;
- связанные с комбинированным нарушением отщепления пептидов и полимеризации фибрин-мономеров;
- обусловленные нарушением образования перекрестных связей между **γ -цепями** и фибрин-мономеров;
- с неустановленным характером нарушений.

Кроме того, в каждой группе дисфибриногенемии **выделяют** три подгруппы в зависимости от преобладания геморрагического или **тромбозэмболического** синдрома:

- а) вызывающие **гипокоагуляцию**;
- б) предрасполагающие к тромбозам и эмболиям;
- в) сочетающие гипокоагуляцию и склонность к тромбозам и эмболиям.

Гипокоагуляция и геморрагический синдром объясняются нарушением конечного этапа свертывания крови — образования **фибринового** сгустка. Склонность к гиперкоагуляции и **тромбозэмболическому** синдрому при наследственной дисфибриногенемии объяснить сложно. Возможно, при наличии аномального фибриногена нарушается его **анти-тромбиновая** функция (в норме тромбин адсорбируется фибрином), что предрасполагает к **тромбозам**.

Клиническая картина

Дисфибриногенемия с гипокоагуляцией. Эта форма является наиболее частой и составляет около 90% от всех дисфибриногенемий. Клиническая симптоматика дисфибриногенемии с гипокоагуляцией весьма вариабельна и далеко не всегда имеется выраженный геморрагический синдром. Приблизительно в **50—60%** случаев заболевание протекает бессимптомно или со слабо выраженной клинической **симптоматикой**. У таких больных геморрагический синдром проявляется при травмах, порезах, удалении зубов, оперативных вмешательствах. Однако у многих больных геморрагические проявления выражены значительно: могут быть тяжелые спонтанные кровотечения различной локализации, а также возникающие после травм и операций. Считается, что бессимптомное **носительство** аномального фибриногена характерно для больных, имеющих дефект на **стадии** полимеризации фибрин-мономеров, а геморрагический синдром наблюдается при нарушении отщепления пептидов.

Дисфибриногенемия со склонностью к гиперкоагуляции и **тромбообразованию**. Эта форма заболевания наблюдается редко, приблизительно у 8–9% больных (по некоторым данным у 10–15%). Характерным клиническим признаком являются рецидивирующие тромбозы вен и артерий различной локализации (вен голени, реже — вен верхних конечностей, легочной артерии, иногда церебральных артерий).

Дисфибриногенемия с гипокоагуляцией и склонностью к тромбозам и эмболиям. Эта нечастая форма дисфибриногенемии сочетает в клинической картине проявления обеих вышеназванных форм.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Специфических изменений нет. При частых кровотечениях возможно развитие гипохромной анемии.

Исследование системы гемостаза. Наиболее характерны следующие изменения:

- удлинение времени свертывания крови, **протромбинового** и **тромбинового** времени при добавлении **тромбиноподобных** ферментов из змеиного яда (**рептилазы**, арвина), иногда свертывание плазмы вообще не наступает. Под влиянием тромбина и ферментов змеиного яда плохо свертывается не только плазма больного, но и выделенный из нее фибриноген, что свидетельствует о структурных аномалиях фибриногена. У больных со склонностью к гиперкоагуляции эти показатели, в частности, **тромбиновое** время, могут оказаться укороченными, и у них нередко развиваются **тромбозы**;
- варибельность показателя содержания фибриногена в плазме крови, может наблюдаться **гипофибриногенемия**;
- достоверное различие показателей содержания фибриногена в плазме, определенных обычными и иммунологическими методами.

Наследственную **дисфибриногенемия** следует дифференцировать с врожденной или приобретенной **гипофибриногенемией** и приобретенной **дисфибриногенемией** (см. далее).

Наследственный дефицит фактора XIII

Фактор XIII является **фибринстабилизирующим** фактором. Он представляет собой **димерный** белок, состоящий из двух субъединиц α и двух субъединиц β . Под влиянием фактора XIIIa происходит **ковалентное** связывание мономерных единиц фибрина. Фактор XIIIa также способствует связыванию миозина тромбоцитов с фибрином и **фибрoneктином** плазмы и **фибрoneктина** с коллагеном. В результате этих взаимодействий образуется плотный сгусток.

Наследственный дефицит фактора XIIIa впервые описан Duckert, Jung, Schmerling в 1960 г. Заболевание наследуется **аутосомно-рецессивно**.

Фактор XIII присутствует как в плазме, так и в тромбоцитах, причем в тромбоцитах находится почти 50% всего количества фактора XIII в крови. В плазме фактор XIII циркулирует в виде комплекса, состоящего из двух **α -субъединиц** и двух **β -субъединиц**. **Тромбоцитарный** фак-

тор XIII состоит только из двух α -субъединиц. Фактор XIII присутствует также в мегакариocyтах.

Различают три формы дефицита фактора XIII в зависимости от наличия или отсутствия субъединиц α и β :

- при I типе концентрация субъединиц α и β значительно снижена;
- при II типе отсутствует субъединица α , но имеется субъединица β ;
- при III типе имеется селективный дефицит субъединицы β (обнаруживается очень редко).

Каталитическую активность, необходимую для формирования ковалентных связей между нитями фибрина, обеспечивает α -субъединица. Субъединица β способствует стабилизации субъединицы α в плазме и играет важную роль в присоединении субъединицы к фибриновому сгустку.

Ген субъединицы β локализуется в области хромосомы 1, а ген субъединицы α — в области хромосомы 6.

Дефицит фактора XIII обусловлен генетическими дефектами, в частности, обнаружены точечные мутации в последнем кодоне экзона 14 (Board, Coggan, Miloszewski, 1992). У гомозиготных пациентов отсутствуют α -субъединицы, а количество β -субъединиц может быть снижено, нормально или повышено. У гетерозиготных пациентов содержание α - и β -субъединиц снижено.

Клиническая картина

Клинические проявления дефицита фактора XIII развиваются только у гомозигот при активности фактора в плазме крови менее 1%. У большинства таких больных заболевание манифестирует уже в периоде новорожденности — появляется кровотечение из культи пуповины, характерно длительное незаживление пупочной ранки, у некоторых новорожденных развиваются кефалогематомы, а также тяжелые внутримозговые кровоизлияния с летальным исходом.

В последующем у детей и взрослых наблюдается выраженный геморрагический синдром: кожные геморрагические сыпи (микроциркуляторно-гематомный тип), подкожные и внутримышечные гематомы, носовые, почечные, желудочно-кишечные кровотечения. У женщин могут развиваться тяжелые меноррагии и метроррагии. Характерно появление выраженных кровотечений после порезов, травм (иногда небольших), экстракции зубов, хирургических вмешательств. Однако тяжелые гемартрозы бывают редко. Характерно медленное заживление ран. Важной особенностью заболевания является то, что все гомозиготные мужчины страдают бесплодием в связи с олигоспермией, у женщин наблюдаются спонтанные аборт.

У пациентов-гетерозигот дефицит фактора XIII протекает бессимптомно.

Лабораторные данные

Общий анализ крови без характерных особенностей. При частых кровотечениях развивается гипохромная анемия.

Исследование системы гемостаза. Фактор XIII участвует в завершающем этапе свертывания крови, поэтому обычно почти все показатели коагулограммы при дефиците фактора XIII нормальные.

Основным диагностическим тестом, который одновременно является и **скрининговым**, является определение растворимости фибриновых сгустков в 5М и 8М растворе мочевины, 2% растворе уксусной кислоты или 1% растворе монохлоруксусной кислоты. При выраженном дефиците или полном отсутствии фактора XIII лизис фибриновых сгустков происходит в растворе мочевины через 10-30 мин, в растворе монохлоруксусной кислоты — через 4-5 мин.

Если концентрация фактора XIII в плазме около 1%, растворение сгустка фибрина в растворе мочевины происходит в течение 30-50 мин, в растворе монохлоруксусной кислоты — в течение 5-10 мин. При концентрации фактора XIII в плазме выше 1% лизис происходит соответственно через 60-90 и 7-14 мин.

При легких формах заболевания дефицит фактора XIII с помощью этих методов не выявляется. В этом случае необходимо использовать иммуноферментный и иммунорадиологический методы определения фактора XIII.

Наследственный дефицит фактора XIII необходимо дифференцировать с другими наследственными коагулопатиями, а также с приобретенным дефицитом фактора XIII (при ДВС-синдроме, множественных и массивных тромбозах, циррозе и раке печени, уремии, лучевой болезни, полицитемии, множественной миеломе, болезни Вальденстрема, лейкозах).

Наследственный дефицит протромбина (гипо- и диспротромбинемии)

Наследственная гипопротромбинемия встречается редко, в настоящее время описано немногим более 100 семей с этой патологией (Shapiro, McCord, 1978). Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, встречается как у мужчин, так и у женщин.

Протромбин (фактор свертывания II) синтезируется в печени при участии витамина К. Под влиянием комплекса протромбиназы (фактор Ха + фактор Va + Ca^{++} + фактор 3 или тромбоцитарный фосфолипид) протромбин превращается в тромбин. Ген, контролирующий синтез протромбина, локализуется в области хромосомы 11.

При наследственном дефиците протромбина нарушается образование тромбина, что обуславливает развитие геморрагических проявлений. Для нормального гемостаза уровень протромбина должен быть не ниже 25%. Больные-гомозиготы имеют уровень протромбина в плазме от 2% до 25%, у гетерозигот активность протромбина составляет около 50% или больше.

Различают количественный и качественный дефицит протромбина. Количественный (абсолютный) дефицит протромбина обусловлен ингибированием одного (гетерозиготы) или обоих (гомозиготы) генов, кодирующих синтез протромбина. Качественный дефицит протромби-

на (**диспротромбинемия**) связана с мутацией генов, кодирующих его синтез, вследствие чего продуцируется протромбин с измененной функционально неактивной молекулой, который обозначается CRM+ (cross-reacting material). Гетерозиготы с диспротромбинемией имеют две популяции протромбина — нормальную (CRM-) и функционально неактивную (CRM+). В настоящее время известно более 16 вариантов аномальных протромбинов, они обозначаются по названию города, где они были обнаружены (Барселона, Мадрид, Брюссель, Гавана, Сан-Хуан и др.).

Клиническая картина

Клиническая симптоматика наиболее отчетливо выражена у больных-гомозигот. Для них характерен выраженный геморрагический синдром различной локализации (кожные геморрагические сыпи, подкожные, внутримышечные гематомы, носовые, желудочно-кишечные, маточные и другие кровотечения). Нередко развиваются гемартрозы, однако не такие выраженные, как при гемофилии А. После травм и операций кровотечения могут быть очень выраженными.

У гетерозигот геморрагический синдром выражен менее значительно. Спонтанные кровотечения наблюдаются редко, но после травм и операций кровотечения могут быть выраженными.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Характерных изменений нет. При частых кровотечениях развивается гипохромная анемия.

Исследование системы гемостаза. Характерным признаком является удлинение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени. Длительность кровотечения и тромбиновое время нормальные.

3. С. Баркаган (1985) рекомендует проводить двухступенчатое определение протромбинового времени для выявления дефицита протромбина. При дефиците протромбина добавление к плазме пациента старой сыворотки (т.е. предварительно хранившейся 2–4 дня при температуре +4°C) или адсорбированной барием плазмы не нормализует протромбиновое время, но оно укорачивается при внесении в пробу старой нормальной плазмы и удлиняется при добавлении змеиного яда.

Для выявления аномального протромбина используют метод, основанный на способности аномального (неактивного) протромбина активироваться под влиянием **стафилокоагулазы** или змеиного яда. Кроме того, рекомендуется исследование **электрофоретической подвижности** протромбина.

В настоящее время для диагностики диспротромбинемий рекомендуется одновременно производить вышеописанные функциональные тесты и **иммунорадиологическое** определение содержания протромбина в плазме. Нарушение функциональных тестов (удлинение протромбинового времени) и нормальный уровень протромбина в плазме по данным **иммунорадиологического** метода, свидетельствует о диспротромбинемии.

Наследственный дефицит фактора V (парагемофилия)

Наследственный дефицит фактора V или проакцелерина (парагемофилия) впервые описан Owren в 1947 г. Заболевание встречается у мужчин и женщин с частотой 1 (по некоторым данным 5) на 1 млн. населения. Фактор V является гликопротеином, синтезируемым в печени и мегакариocyтах. Активная форма проакцелерина (акцелерин) участвует в образовании протромбиназы и превращении протромбина в тромбин. Ген, контролирующий синтез проакцелерина, локализуется в 1-й хромосоме. При дефиците фактора V нарушаются внутренний и внешний механизмы формирования протромбиназы с последующим нарушением свертывания.

Дефицит фактора V наследуется **аутосомно-рецессивно**. Выраженный дефицит фактора V наблюдается у гомозигот, у гетерозигот заболевание часто протекает бессимптомно. Встречаются больные с комбинированным наследственным дефицитом факторов V и VIII:C. Установлена возможность развития дефицита фактора V в связи с образованием к нему антител класса IgG и IgM (Feinstein, 1978).

Клиническая картина

Клинические проявления в виде геморрагического синдрома отмечаются только у гомозигот, причем тогда, когда активность фактора V ниже 10% нормы. Обычно болезнь отчетливо проявляется с 6–7-летнего возраста. Характерны кожные геморрагические сыпи, подкожные кровоизлияния, носовые кровотечения, **меноррагии**, кровотечения после удаления зубов, операций, травм, часто наблюдаются спонтанные кровотечения. Гемартрозы наблюдаются редко.

У гетерозигот геморрагический синдром отсутствует, болезнь протекает бессимптомно у большинства больных, лишь изредка бывают носовые или посттравматические кровотечения.

Лабораторные данные

При частых и обильных кровотечениях развивается **железодефицитная анемия**.

Характерными изменениями со стороны системы гемостаза являются удлинение времени свертывания крови и плазмы, активированного парциального тромбопластинового времени и снижение протромбинового индекса, удлинение протромбинового времени. Протромбиновое время нормализуется при добавлении адсорбированной нормальной плазмы (т.е. хранившейся 2–4 дня при температуре +4°C) либо змеиного яда.

Диагноз дефицита фактора V может быть окончательно верифицирован его количественным определением.

Имеются сообщения о существовании дисфункциональных форм дефицита фактора V. В этом случае речь идет о синтезе аномального неэффективного фактора V. Для диагностики этой формы заболевания производится определение содержания фактора V в плазме иммунологическим методом. Нормальный уровень фактора V, определенного иммунологическим методом, в сочетании с удлинением протромби-

нового времени подтверждает дисфункциональную форму дефицита фактора V.

Наследственный дефицит фактора VII

Наследственный дефицит фактора VII (гипопротромбинемия) наследуется **аутосомно-рецессивно**, впервые описан Alexander в 1951 г. В настоящее время в мире насчитывается около 200 больных, страдающих дефицитом фактора VII.

Фактор VII синтезируется в печени при участии витамина K, синтез его кодируется геном, локализованным в 13-й хромосоме. Фактор VIIa участвует в превращении фактора X в активную форму (фактор Xa), которая является общим для внутреннего и внешнего пути активации свертывания крови.

Кроме того, фактор VIIa участвует в активации фактора IX.

В настоящее время установлено, что существует количественный и качественный дефицит фактора VII. Количественный дефицит предполагает уменьшение или полное прекращение синтеза фактора VII, качественный дефицит возникает в результате синтеза аномального, функционально неактивного фактора VII.

С помощью иммунологических методов исследования установлены **антигенположительная** (CRM⁺, cross reacting material) и **антигенотрицательная** формы наследственного дефицита фактора VII. У большинства больных имеется форма CRM⁻, т.е. **антигенотрицательная**, при которой одновременно снижена активность в плазме фактора VII и содержание его антигена, что свидетельствует о количественном дефиците фактора VII. Реже встречаются **антигенположительные** формы, характеризующиеся высоким содержанием в плазме антигена фактора VII в сочетании с его низкой функциональной активностью, что свидетельствует о синтезе аномального **функционально** неполноценного фактора VII.

Дефектные формы фактора VII получили название фактор **VII-Берона**, фактор **VII-Падуа** 1 и Падуа 2 (по названию городов, у жителей которых они были обнаружены). Имеются также формы с промежуточным содержанием антигена — **VII^R**.

В 1992 г. Marcetti, Patracchini, Gemmati выявили у больных с дефицитом фактора VII мутации в протеазном домене и в месте экзон-интронового соединения в гене фактора VII.

Клиническая картина

Выраженность геморрагических проявлений зависит от степени дефицита фактора VII. Различают тяжелую форму заболевания (уровень фактора VII в плазме крови менее 2% нормальной величины), среднетяжелую (содержание фактора VII от 2 до 5%), легкую (уровень фактора VII в плазме находится в пределах от 5 до 10%) и латентную (содержание фактора VII составляет 10–50%).

Тяжелая форма заболевания проявляется уже в периоде новорожденное™ кровотечением из культи пуповины, гематомами, кровоизлиянием в головной мозг. Форма средней тяжести и легкая могут про-

явиться позже. Характерными признаками болезни в более старшем возрасте являются частые носовые кровотечения, геморрагические кожные сыпи, подкожные и внутримышечные гематомы, кровотечения при прорезывании зубов, возможны желудочно-кишечные, маточные кровотечения, кровоизлияния в головной мозг. Описаны тяжелые кровотечения из **мочевыводящих** путей. Кровотечения могут быть спонтанными, но очень часто возникают после травм и оперативных вмешательств.

Описаны также редкие формы дефицита фактора VII, сочетающиеся с **тромбоэмболическим** синдромом. Механизм развития таких форм не выяснен. У некоторых таких больных выявляется **гомоцистеинурия** и **гомоцистеинемия** (Minnich, Sandubray, Dautzenberg, 1983), что позволяет предполагать возможную связь нарушений обмена **гомоцистеина** и тромбоэмболии при наследственном дефиците фактора VII.

Дефицит фактора VII иногда сочетается с синдромом Ротора или **Дабина-Джонсона** — вариантами наследственного пигментного **гепатоза**.

При легких формах дефицита фактора VII геморрагические явления выражены слабо, определяются кровоизлияния в кожу (**микроциркуляторный** тип кровоточивости), носовые кровотечения; возможны **меноррагии**, **метроррагии**. У некоторых больных с легкой формой дефицита фактора VII нарушения гемостаза могут выявляться **лишь** во время операций или после травм.

Латентные формы дефицита фактора VII кровоточивостью не сопровождаются и распознаются путем количественного определения фактора VII в крови.

У женщин с тяжелым дефицитом фактора VII в родах и послеродовом периоде могут развиваться тяжелые кровотечения. При легких формах дефицита фактора VII геморрагии в родах обычно не возникают.

Лабораторные данные

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови не выявляют каких-либо специфических изменений. При частых кровотечениях развивается гипохромная анемия, снижается содержание железа в крови.

Исследование системы гемостаза. Для дефицита фактора VII характерны следующие лабораторные **признаки**:

- изолированное удлинение **протромбинового** времени при нормальных показателях времени свертывания крови, длительности кровотечения и активированного частичного **тромбопластинового** времени;
- нормализация протромбинового времени под влиянием «старой» сыворотки (хранившейся 24 ч при температуре +4°C) или змеиного яда (препараты **стипвен**, содержащий яд гадюки, или **лебетокс**, содержащий яд **гюрзы**);
- повышение протромбинового индекса после струйной трансфузии внутривенно свежей плазмы в дозе **15–20 мл/кг** массы тела больного на срок **менее 10–12 ч**. При дефиците остальных факторов протромбинового комплекса (X, V, II) повышение протромбинового индекса происходит на срок **более 24–36 ч**. Это связано с

тем, что срок полужизни фактора VII в циркуляции короче, чем у факторов X, V, II.

При удлинении протромбинового времени необходимо исключать не только наследственный дефицит фактора VII, но и других факторов протромбинового комплекса (факторов V, II, X), а также приобретенный дефицит фактора VII (при гиповитаминозе K, механической желтухе, патологии печени, лечении антикоагулянтами).

Наследственный дефицит фактора X (болезнь Стюарта-Прауэра)

Наследственный дефицит фактора X впервые описан в 1956 г. Telfer и Nougie и назван болезнью Стюарта-Прауэра по имени больных, у которых этот дефект был обнаружен.

Заболевание наследуется **аутосомно-рецессивно**, встречается редко, в настоящее время в мировой литературе описано около 100 семей с дефицитом фактора X.

Распространенность заболевания составляет 1 случай на 500 000 населения.

Фактор X является гликопротеином, синтезируется в печени. В активную форму фактор X превращается под влиянием комплекса **геназы** (фактор IXa + VIIa + Ca^{++} + **тромбоцитарный фосфолипид**). Активный фактор Xa **объединяет** внешний и внутренний пути активации свертывания крови. Вместе с фактором Va, ионами кальция и тканевым фактором фактор Xa образует протромбиназу, превращающую протромбин в тромбин. Ген, кодирующий синтез фактора X, локализуется в 13-й хромосоме.

В настоящее время с помощью иммунологических методов исследования установлено, что дефицит фактора X может быть обусловлен отсутствием или снижением его синтеза (при этом сама его молекула нормальна) или продукцией аномального, функционально неактивного фактора X.

Форма с отсутствием или снижением синтеза фактора X обозначается **CRM⁻** (cross-reacting material). При этой форме количество антигена фактора в крови резко снижено, или он отсутствует.

Форма с **аномальным** (функционально неактивным) фактором X обозначается **CRM⁺**. При этой форме количество фактора X и его антигена в плазме нормальное, а **коагулянтная** активность снижена или даже отсутствует.

Клиническая картина

Геморрагический синдром значительно выражен у больных-гомозигот. При тяжелой форме заболевания симптоматика проявляется уже в периоде новорожденности: кровотечения из культи пуповины, кефалогематомы, возможные **внутричерепные** кровоизлияния с летальным исходом, **профузные** желудочно-кишечные кровотечения. При заболевании средней степени тяжести геморрагический синдром проявляется позже в виде кожных геморагии, подкожных и внутримышечных ге-

матом, кровотечений различной локализации как спонтанных, так и возникающих после травм и операций. Гемартрозы возможны, но наблюдаются редко.

Легкие формы дефицита фактора X проявляются нетяжелыми эпизодическими кровотечениями, а латентные формы диагностируются случайно или при целенаправленном обследовании.

Степени тяжести дефицита фактора X определяются следующим образом:

- латентная форма — концентрация фактора X в плазме составляет 10% и выше по сравнению с нормой;
- легкая форма — содержание фактора X в плазме от 5 до 10%;
- форма средней тяжести — содержание фактора X в плазме от 2 до 5%;
- тяжелая форма — содержание фактора X в плазме колеблется от 1 до 2%;
- очень тяжелая форма — уровень фактора X в плазме не достигает 1%.

Лабораторные данные

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови патогномоничных изменений не выявляет. При тяжелых частых кровотечениях развивается железодефицитная анемия.

Исследование системы гемостаза. Для дефицита фактора X характерны следующие изменения:

- увеличение времени свертывания, протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинного времени;
- нормализация вышеназванных показателей под влиянием «старой» сыворотки (хранившейся 24–72 часа при температуре +4°C).

Для дифференциальной диагностики дефицита факторов X и VII применяются пробы со змеиными ядами — гадюки (стипвен) или гюрзы (леботокс).

При дефиците фактора VII эти яды в смеси с кефалином нормально свертывают плазму, а при дефиците фактора X леботокс-кефалиновое и стипвен-кефалиновое время удлиняется (З. С. Баркаган, 1988).

Наследственный дефицит фактора XII

Наследственный дефицит фактора XII (фактора Хагемана) — ауто-сомно-рецессивное заболевание, встречается с частотой 1 : 500 000 населения по данным Ratnoff (1985). Наряду с этим существует мнение о значительной распространенности этого дефекта. Halbmayr, Haushofer, Schon (1994) считают, что частота дефицита фактора Хагемана колеблется от 1.5 до 3% среди здоровых доноров. Такие противоречивые данные, возможно, объясняются тем, что легкая степень дефицита фактора XII не проявляется клинически.

Заболевание впервые описано Ratnoff и Colopy в 1955 г. во время предоперационного обследования 37-летнего больного Джона Хагемана.

Активный фактор XII инициирует внутренний и может инициировать внешний путь свертывания крови, а также фибринолиз, **КИНИНОВУЮ** систему и систему комплемента. Ген, кодирующий синтез фактора XII, локализуется в 5-й хромосоме.

Установлено, что чаще всего дефицит фактора XII обусловлен патологией в области гена, кодирующего его синтез (Bernardi, Marchetti, Patracchini et al., 1987). У таких больных отсутствует антиген фактора XII (CRM⁻). При наличии антигена и признаках дефицита фактора XII (CRM⁺) речь идет о синтезе аномального, функционально неполноценного фактора XII. У подавляющего большинства больных с дефицитом фактора XII имеет место недостаточное содержание или полное его отсутствие в плазме крови.

Клиническая картина

Характернейшей особенностью дефицита фактора XII является почти полное отсутствие геморрагического синдрома, несмотря на то, что лабораторное исследование указывает на выраженное нарушение свертывания крови.

У некоторых больных бывают геморрагические проявления (носовые кровотечения, кровотечения после экстракции зубов, операций), но они наблюдаются редко и слабо выражены. Механизмы почти полного отсутствия геморрагического синдрома окончательно не выяснены. Предполагается, что имеет значение недостаточная активация фибринолитической системы. Этот же механизм, **возможно**, лежит в основе **предрасположенности** больных к тромбозам артерий и вен различной локализации. Джон Хагеман также умер от тромбоэмболии легочной артерии после перелома тазовых костей (Ratnoff, Busse, Sheon, 1968).

Лабораторные данные

Наиболее характерными изменениями системы гемостаза являются:

- удлинение времени свертывания цельной крови, времени **рекальцификации** плазмы, активированного частичного **тромбопластинового** времени при нормальных показателях времени кровотечения, **протромбинового** и **тромбинового** времени;
- нормализация вышеназванных показателей при добавлении «старой» нормальной сыворотки крови или адсорбированной плазмы.

По образному выражению З. С. Баркагана (1988) заподозрить дефицит фактора XII можно в тех **случаях**, когда у пациента резко удлинено время свертывания крови при нормальных показателях протромбинового и тромбинового тестов и отсутствии геморрагических явлений.

Наследственный дефицит прекалликреина (фактора Флетчера)

Заболевание впервые описано Nathaway в 1965 г., наследуется **ауто-сомно-рецессивно**.

Прекалликреин синтезируется в печени, синтез его кодируется геном, расположенным в 4-й хромосоме. Прекалликреин вместе с фактором XII и высокомолекулярным кининогеном участвует в запуске механизма свертывания крови, а также фибринолиза. Он также играет роль в развитии воспаления и хемотаксиса.

При дефиците **прекалликреина** нарушается внутренний механизм свертывания крови и фибринолиз. У большинства больных, страдающих этим **заболеванием**, имеется истинный дефицит прекалликреина (CRM^- -форма). Наряду с этим описана форма, при которой продуцируется аномальный, функционально неполноценный Прекалликреин. При этой форме в плазме крови определяется нормальное содержание антигена прекалликреина (CRM^+ -форма).

Клиническая картина

Дефицит прекалликреина протекает бессимптомно, не проявляется клинически. Несмотря на нарушение фибринолиза, заметного риска развития тромбозов нет.

Лабораторные данные

Наиболее характерным признаком является удлинение активированного парциального **тромбопластинового** времени. Время **кровотечения**, **протромбиновое** и **тромбиновое** время нормальные. Время **эуглобулинового лизиса**, отражающее активность фибринолиза, удлинено. Содержание прекалликреина в плазме снижено. Дисфункциональная форма (продукция неполноценного прекалликреина) выявляется иммунологическим методом: уровень прекалликреина и его антигена в плазме нормальные, а активированное парциальное **тромбопластиновое** время удлинено.

Наследственный дефицит высокомолекулярных кининогенов

Наследственный дефицит высокомолекулярного кининогена (фактора **Фитцджеральда-Фложе**) описан впервые в 1974 г. Waldmann. Заболевание наследуется **аутосомно-рецессивно**. Высокомолекулярный кининоген синтезируется в печени; ген, кодирующий его синтез, находится в 3-й хромосоме. Высокомолекулярный кининоген является неферментным кофактором контактной активации свертывания крови. При его дефиците нарушается свертывание крови, фибринолиз, хемотаксис **нейтрофилов** и **макрофагов**.

Клинические проявления дефицита высокомолекулярного кининогена отсутствуют.

Основным лабораторным признаком является удлинение активированного парциального тромбопластинового времени, которое не корригируется добавлением к плазме каолина, **калликреина**. Содержание высокомолекулярного кининогена в крови снижено.

Комбинированные наследственные коагулопатии

Комбинированные наследственные коагулопатии наблюдаются очень редко. Обычно они обусловлены сочетанием двух генетических дефектов, унаследованных от обоих родителей.

Известны следующие варианты комбинированных наследственных коагулопатии:

- **сочетанный** дефицит факторов VIII и XI; тип наследования рецессивный, сцепленный с X-хромосомой или **аутосомно-доминантный + аутосомно-рецессивный**; клинически проявляется сочетанием гемофилии А или болезни фон Виллебранда с дефицитом фактора XI;
- **сочетанный** дефицит факторов VIII и XII; тип наследования такой же, как в предыдущем варианте; клиника сочетает гемофилию А или болезнь фон Виллебранда с симптоматикой дефицита фактора XII;
- **сочетанный** дефицит факторов XI и XII, тип наследования — аутосомно-рецессивный, в клинической картине присутствуют симптомы дефицита обоих факторов;
- **сочетанный** дефицит факторов XII и XIII, тип наследования — аутосомно-рецессивный, сочетаются **клинико-лабораторные** признаки дефицита обоих факторов;
- сочетание дефицита факторов I и VIII, тип наследования аутосомно-рецессивный + рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, сочетаются **клинико-лабораторные** признаки афибриногенемии и гемофилии А или болезни фон Виллебранда;
- сочетание дефицита факторов VIII и V, тип наследования аутосомно-рецессивный. Причиной комбинированного дефицита факторов VIII и V является снижение ингибитора протеина С. Этот протеин является первичным антикоагулянтом, **ингибирующим** активность факторов V и VIII. В клинической картине сочетаются симптомы гемофилии А и дефицита фактора V.

Дифференциальная диагностика наследственных коагулопатии

Наследственные коагулопатии проявляются геморрагическим синдромом различной степени выраженности в зависимости от степени дефицита того или другого фактора свертывания. Однако клиническая симптоматика геморрагического синдрома довольно однотипна, за исключением некоторых коагулопатии, например, гемофилии А и некоторых других.

Поэтому большое значение в дифференциальной диагностике наследственных коагулопатии имеют лабораторные показатели, отражающие состояние системы гемостаза (табл. 41).

В определении дефицита отдельного фактора свертывания большую помощь оказывают **заменно-перекрестные** пробы. В основе проб лежит коррекция дефекта коагуляции, выявленного у больного, введением в

Табл. 41. Лабораторные показатели системы гемостаза при наследственных коагулопатиях (Rodgers, Greenberg, 1999, с изменениями)

Заболевание	Время кровотечения	АПТВ	Протромбиновое время	Тромбиновое время	Дополнительные тесты
Гемофилия А	N	T		N N	Содержание vWF в плазме нормальное или повышено, отношение VIII C/vWF снижено
Гемофилия В	N	T		N N	Содержание vWF и VIII C обычно снижено, соотношение VIII C/vWF
Болезнь фон Виллебранда	T (при типе I может быть N или T)	N или T	N	N	вариабельно, ристоцетин-активированная агрегация тромбоцитов активность vWF RCoF обычно снижены
Афибриногенемия	T	T	T	T	Может быть нарушена функция тромбоцитов
Дисфибриногенемия	N	T	T	T	Гипофибриногенемия, удлинение рептилазного времени, увеличено содержание в крови продуктов деградации фибрина, фибриногена
Гипопротромбинемия	N	T	T	N	Патологический двухступенчатый тест
Дефицит фактора V	N	T	T	N	
Дефицит фактора VII	N	N	T	N	Нормальное время стипвен-теста (с. 225)
Дефицит фактора X	N	T	T	N	Время стипвен-теста увеличено
Дефицит фактора XI	N	T	N	N	
Дефицит фактора XII	N	T	N	N	
Дефицит фактора XIII	N	N	N	N	Нарушены тесты на растворимость сгустка

Примечания. N — норма, T — увеличение показателя; vWF — фактор фон Виллебранда; VIII:C — фактор свертывания VIII; vWF:RCoF — кофактор, активируемый ристоцетином.

исследуемую плазму определенных корректирующих компонентов. В качестве корректирующих компонентов применяются:

- нормальная плазма (плазма здорового человека), она содержит факторы свертывания I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII;
- плазма здорового человека, адсорбированная сульфатом бария (BaSO₄-плазма), она содержит факторы свертывания I, V, VIII, XI, XII, XIII;

- сыворотка здорового донора, она содержит факторы свертывания VII, IX, X, XI, XII;
- «старая» сыворотка(больше 24 ч хранения), содержит факторы свертывания VII, IX, X, XI, XII.

Диагностика коагуляционного дефекта с помощью **заменно-перекрестных** проб представлена в табл. 42.

Табл. 42. Диагностика коагуляционного дефекта с помощью **заменно-перекрестных** проб (Cook, 1998, с изменениями)

Дефицит фактора	Сывороточного фактора			Результаты применения корректирующих тестов		
				Нормальная плазма	Адсорбированная плазма	«Старая» сыворотка
II	T	T	T	Корректируется	Корректируется	Не корректируется
V	T	T	N	Корректируется	Не корректируется	Не корректируется
V	T	T	N	Корректируется	Корректируется	Не корректируется
VII	T	N	N	Корректируется	Не корректируется	Корректируется
VIII	N	T	N	Корректируется	Корректируется	Не корректируется
IX	N	T	N	Корректируется	Не корректируется	Корректируется
X	T	T	N	Корректируется	Не корректируется	Корректируется
XI или XII	N	T	N	Корректируется	Корректируется	Корректируется

Примечания: N — норма, ↑ - увеличение, АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

Приобретенные коагулопатии возникают при ряде заболеваний и являются комбинированными более часто по сравнению с наследственными коагулопатиями. Основные причины приобретенных коагулопатий представлены в табл. 43.

Дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания

Витамин К поступает в организм с пищей. Особенно богаты витамином К такие овощи, как цветная, брюссельская капуста, шпинат, салат, кабачки, кроме того, он в меньших количествах содержится в свекле, картофеле, моркови, томатах, ягодах рябины, апельсинах, бананах, персиках, кукурузе, пшенице, молоке, хлебе. Витамин К имеется также в говяжьей и свиной печени, в небольших количествах в масле, сыре, яйцах. Но все-таки основным источником витамина К являются овощи. Некоторое количество витамина К образуется в кишечнике микроорганизмами.

Табл. 43. Основные этиологические группы приобретенных нарушений коагуляции (Grosset, Rodgers, 1999)

-
1. Дефицит **витаминов К-зависимых** факторов свертывания:
 - геморрагическая болезнь новорожденных
 - обструкция **желчевыводящих** путей (камень, стриктуры, фистулы)
 - нарушение всасывания витамина К (спру, **идиопатическая** стеаторея, целиакия, язвенный колит, болезнь Крона, **желудочно-кишечные** фистулы, выраженная аскаридная инвазия)
 - **недостаточное** поступление с пищей витамина К
 - прием лекарственных средств (фармакологических антагонистов витамина К — **кумаринов, индадионов** и др.; изменяющих кишечную флору — сульфаниламиды, антибиотики широкого спектра действия; **препаратов** смешанного действия — холестирамин)
 2. Заболевания печени
 3. Ускоренное разрушение светывающих факторов:
 - диссеминированное **внутрисосудистое** свертывание крови
 - фибринолиз (заболевания печени, применение тромболитических средств, опухоли, после хирургических вмешательств)
 4. Влияние ингибиторов свертывания: -
 - специфические ингибиторы (антитела)
 - **антифосфолипидные** антитела
 - ингибиторы свертывания смешанного действия (**антитромбины**, парапротеинемии)
 5. Влияние факторов смешанного действия:
 - массивные трансфузии
 - использование искусственного кровообращения
 - лекарственные средства (**антибиотики**, противоопухолевые средства, другие)
 - **полицитемия**, врожденные пороки сердца, **амилоидоз**, **нефротический** синдром, **сндром** Шихана, болезнь Гоше, лейкоemia
-

Потребность взрослого человека в витамине К составляет 70–140 мкг/сут.

Витамин К является жирорастворимым витамином и всасывание его в кишечнике зависит от активности и достаточного количества липазы поджелудочной железы, наличия желчи и всасывательной способности тонкой кишки.

Витамин К необходим для заключительного этапа синтеза в гепатоцитах факторов свертывания II (протромбин), VII (**проконвертин**), IX (фактор **Кристмаса** или **антигемофильный** глобулин В), X (фактор **Стьюарта-Прауэра**), а также первичных антикоагулянтов — протеинов С и S.

Механизм действия витамина К хорошо изучен. Он необходим для присоединения молекул CO_2 (карбоксилирования) к остаткам **глутаминовой** кислоты, входящей в состав указанных факторов свертывания. Этот процесс называется γ -карбоксилированием **глутаминовой** кислоты, приводит к образованию γ -**карбоксилированной** глутаминовой кислоты, что в свою очередь ведет к превращению протромбина и других факторов свертывания в активную форму.

Активные факторы свертывания связываются с ионами Ca^{++} , прикрепляются к **фосфолипидным** рецепторам клеточных мембран (тромбоцитов, **эндотелиальных** клеток и др.) и активируют свертывание крови. Во время карбоксилирования витамин К окисляется в **эпоксид** и затем

под влиянием **редуктазы** снова восстанавливается в активную форму.

Схема действия витамина К представлена на рис. 16.

Причины дефицита витамина К разнообразны и представлены в табл. 43. Однако независимо от этиологии дефицита витамина К существуют общие закономерности клинических и лабораторных проявлений этого дефицита (табл. 44).

-Геморрагическая болезнь новорожденных

Геморрагическая болезнь новорожденных обусловлена тяжелой депрессией витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X).

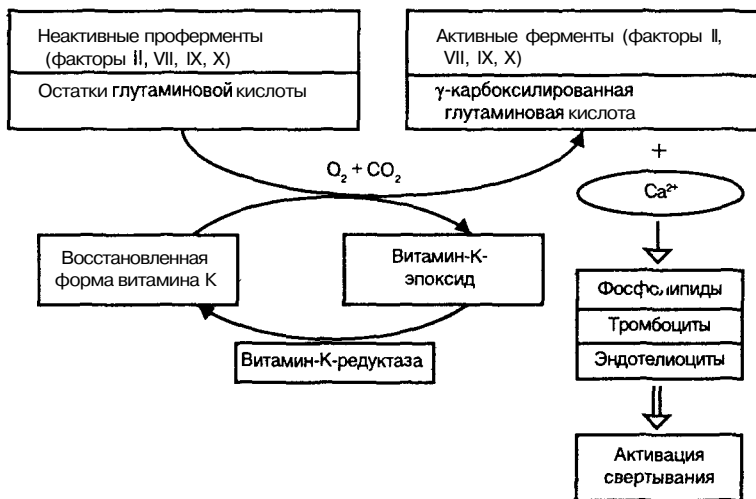


Рис. 16. Роль витамина К в активации свертывания крови.

Табл. 44. Особенности проявлений дефицита витамина К

- 1 Геморрагический синдром (экхимозы, гематомы, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и другие проявления)
- 2 Изменения показателей системы гемостаза
 - удлинение активированного парциального тромбопластинового и протромбинового времени
 - нормализация активированного парциального тромбопластинового и протромбинового времени при смешивании плазмы пациента с нормальной плазмой
 - снижение протромбинового индекса (тест контролирует депрессию лишь факторов VII, X и II)
 - пониженная активность в плазме факторов II, VII, IX и X и нормальная концентрация их антигенов
3. Нормализация показателей системы гемостаза при лечении витамином К

В норме у новорожденных имеется незначительный дефицит **витаминов-К-зависимых** свертывающих факторов. Обычно уровень этих факторов в плазме крови снижается в первые 2–5 дней жизни, затем на 7–14 день повышается и достигает нормального уровня в трехмесячном возрасте.

Геморрагическая болезнь новорожденных развивается на 2–3 день жизни и связана со следующими **патофизиологическими** механизмами:

- недоношенность (у преждевременно родившихся детей имеет место недостаточность функции печени и недостаточный синтез **витаминов-К-зависимых** факторов свертывания);
- задержка колонизации бактериальной флоры в кишечнике и недостаточный синтез витамина К;
- недостаточное количество витамина К в грудном молоке. У детей, находящихся на грудном вскармливании, уже через 1 мес. в крови могут обнаруживаться белки — неактивные предшественники **К-витаминовзависимых** факторов свертывания **PIVKA** — proteins induced by vitamin K absence, т.е. белки, индуцируемые при отсутствии витамина К;
- рвота, резко выраженные поносы, лечение антибиотиками (задерживают заселение кишечника флорой);
- прием матерью во время беременности антикоагулянтов (кумарин, индацион), **противосудорожных** средств (**дифенилгидантоин**, **дифенин**), барбитуратов, аспирина; эти препараты способствуют дефициту витамина К в организме новорожденного.

Клиническая картина

Геморрагическая болезнь новорожденных развивается обычно на 2–4 день после рождения и проявляется тяжелым геморрагическим синдромом. Наиболее характерными признаками заболевания являются желудочно-кишечные кровотечения (кровавая рвота, мелена), гематурия, **кровотечение** из культи пуповины, множественные кровоизлияния в кожу и подкожную клетчатку, **кефалогематомы**, носовые кровотечения, кровоизлияния во внутренние органы, головной мозг, надпочечники (при этом развивается клиническая картина острой **надпочечниковой** недостаточности). Заболевание часто заканчивается летально. Основными причинами смерти являются кровоизлияния в головной мозг и надпочечники.

Лабораторные данные

Общий анализ крови — у большинства новорожденных развивается тяжелая постгеморрагическая анемия.

Общий анализ мочи — обычно имеется макро- или микрогематурия различной степени выраженности.

Исследование системы гемостаза выявляет следующие наиболее характерные изменения:

- **увеличение протромбинового** и активированного парциального **тромбопластинного** времени;

- снижение протромбинового индекса (отражает дефицит факторов II, VII, X, но не фактора IX);
- нормальный уровень в плазме антигенов факторов II, VII, IX, X;
- снижение содержания в крови факторов свертывания II, VII, IX, X;
- нормальное количество тромбоцитов в крови;
- нормальная величина тромбинового времени и длительности кровотечения.

Геморрагическую болезнь новорожденных необходимо дифференцировать с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (см. соответствующую главу) и врожденными коагулопатиями, в частности, гемофилией А и В. Нормальное количество тромбоцитов, нормальное тромбиновое время, отсутствие в крови растворимых фибрин-мономеров, D-D-димеров, продуктов деградации фибрина (фибриногена) позволяют исключить ДВС-синдром. При врожденных коагулопатиях, за исключением наследственного дефицита витамин-К-зависимых факторов, протромбиновое время нормальное (см. табл. 41).

Геморрагические диатезы, обусловленные другими причинами дефицита витамина К

Дефицит витамина К у взрослых людей может быть обусловлен рядом причин.

Обструкция желчевыводящих путей (внепеченочная и внутрипеченочная) и развитие синдрома холестаза приводят к дефициту витамина К в связи с отсутствием в кишечнике желчных кислот и нарушением всасывания витамина К. Тяжелая обструкция желчевыводящих путей может привести к нарушению свертывания крови и выраженным кровотечениям через 2–4 недели, а к более легким проявлениям кровоточивости значительно раньше.

Существует также большая группа заболеваний, сопровождающихся синдромом мальабсорбции и нарушением всасывания витамина К — это глютенная энтеропатия (целиакия), дисахаридазодефицитные энтеропатии, болезнь Крона, тропическая спру, болезнь Уиппла, язвенный колит, обширная резекция тонкого кишечника, различные заболевания кишечника, сопровождающиеся длительной диареей, амилоидоз кишечника, глистные инвазии.

Недостаточное поступление витамина К с пищей принципиально может быть причиной его дефицита, но это редко проявляется клинически в виде геморрагического синдрома, потому что витамин К синтезируется также микроорганизмами в кишечнике. Согласно данным Olson (1984), ежедневное поступление витамина К с пищей должно быть ниже 20 мкг в сутки для того, чтобы через несколько недель развилась выраженная гипопротромбинемия.

Большую роль в развитии дефицита витамина К играют определенные лекарственные средства. Кумариновые антикоагулянты ингибируют восстановление неактивного эпоксида витамина К в его активную форму, вследствие чего нарушается γ -карбоксилирование глута-

миновых остатков факторов II, VII, IX и X. В результате образуются неполноценные, биологически неактивные молекулы, которые не могут участвовать в процессах свертывания крови.

При длительном лечении антибиотиками, особенно широкого спектра действия, уничтожается флора кишечника, синтезирующая витамин К, вследствие чего содержание его в организме снижается.

Дефицит витамина К может наступить при лечении холестираминам, так как он связывает в кишечнике желчные кислоты и тем самым нарушает всасывание витамина К.

Установлено также, что большие дозы аспирина могут индуцировать дефицит витамина К (Goldsweig, Kapusta, Schwartz, 1976).

Все вышеуказанные причины приводят к дефициту витамина К и, следовательно, к нарушению синтеза факторов свертывания II, VII, IX, X. Поражение печени также сопровождается снижением синтеза этих факторов свертывания (см. раздел «Приобретенные коагулопатии, связанные с заболеваниями печени»).

Геморрагический синдром во всех вышеназванных случаях развивается постепенно, часто бывает значительно выраженным. Наиболее тяжелая кровоточивость (гематомного типа) наблюдается при дефиците фактора IX, менее выраженные геморрагии бывают при дефиците фактора VII (геморрагии смешанного типа), а при дефиците факторов X и II они выражены слабо и имеют преимущественно синячковый тип.

Интересной особенностью геморрагического диатеза при дефиците витамин-К-зависимых факторов свертывания является то, что дефицит определенного фактора свертывания развивается в характерные сроки. Так, например, в начале при гиповитаминозе К снижается активность фактора VII, так как у него самый короткий период полужизни (2–6 ч), затем падает активность факторов IX (период полужизни 36 ч). Уровень протромбина снижается еще позже (его период полужизни составляет 3–4 дня).

Клинико-лабораторные особенности геморрагического синдрома при дефиците витамина К представлены в табл. 44.

Приобретенные коагулопатии, связанные с патологией печени

Практически все заболевания печени, протекающие со значительным выраженным нарушением ее функциональной способности, могут привести к развитию коагулопатии и геморрагическому диатезу.

Механизмы развития геморрагического синдрома при заболеваниях печени различны и представлены в табл. 45.

Нарушение синтеза или аберрантный синтез факторов свертывания

У больных с заболеваниями печени (хронические и острые гепатиты, циррозы печени и др.) может возникать дефицит почти всех факторов свертывания (за исключением фактора VIII) в связи с нарушением синтетической функции печени. Нарушение синтеза факторов свертывания наблюдается обычно при выраженном поражении печени и сочетает-

Табл. 45. Механизмы развития геморрагического синдрома при заболеваниях печени (Grosset, Rodgers, 1999)

1. Нарушение синтеза факторов свертывания — фибриногена, протромбина, факторов V, VII, IX, X, XI, XII, XIII, **прекалликреина**, высокомолекулярного кининогена, а также антикоагулянтов антитромбина III, протеинов C и S и антиплазмина
2. Аберрантный биосинтез:
 - аномальных фибриногена и факторов свертывания V и VIII
 - аномальных **ингибиторных** аналогов протромбина и факторов VII, IX и X
3. Фибриногенолизис и фибринолиз
4. Нарушение выделения печенью:
 - гемостатических «продуктов» (фибринмономеров, продуктов деградации фибрина, 3-го **тромбоцитарного фактора**)
 - активных свертывающих факторов (**IXa, Xa, XIa**)
 - активаторов плазминогена
5. Ускоренное разрушение факторов свертывания:
 - диссеминированное внутрисосудистое свертывание;
 - локальное внутрисосудистое свертывание (**печеночноклеточный** некроз)
 - патологический фибринолиз
6. Тромбоцитопения:
 - **гиперспленизм, портальная** гипертензия
 - дефицит фолиевой кислоты
 - хроническая алкогольная интоксикация
 - диссеминированное внутрисосудистое **свертывание**
7. Тромбоцитарная дисфункция:
 - острая и хроническая интоксикация **алкоголем**
 - влияние продуктов деградации фибриногена
 - уремия
8. Механизмы смешанного характера:
 - **ингибирование** свертывания продуктами деградации фибриногена
 - накопление факторов **свертывания** в асцитической жидкости

ется с гипоальбуминемией. Как правило, наиболее значительно страдает синтез факторов II, VII, IX, X, а также первичных антикоагулянтов — протеинов C и S. Эти факторы являются **витамин-К-зависимыми** и нарушение их синтеза при заболеваниях печени усугубляется **внутрипеченочным** холестазом, снижением всасывания витамина К в кишечнике.

Факторы свертывания V, XI, XIII также синтезируются в печени, но не являются **витамин-К-зависимыми**. При тяжелом поражении печени синтез их также нарушается. Содержание в плазме фактора XII, прекалликреина (фактора **Флетчера**) и высокомолекулярного кининогена (фактора **Фитцджеральда-Фложе**) также может снижаться при заболеваниях печени, но нарушение синтеза этих трех факторов обычно не сопровождается геморрагическим синдромом. Установлено также значительное нарушение синтеза фибриногена при тяжелой патологии печени, однако следует указать, что **гипофибриногенемия** может быть следствием активации фибринолиза при синдроме диссеминированного **внутрисосудистого** свертывания, развивающегося при заболеваниях

печени (см. соответствующую главу). Установлено также, что при патологии печени (остром гепатите с некрозами, циррозе печени) может синтезироваться аномальный фибриноген (дисфибриногемия). При этом Palascak, Martinez (1977), Weinstein, Deykin (1978) выявили нарушение полимеризации фибринмономеров. Показано также, что аномальная молекула фибриногена действует как антитромбин, может иметь ненормально высокий уровень **силовых кислот**, связывать большие количества **цитратных ионов**, а также вызывать образование структурно-дефектного фибринового сгустка.

Содержание в плазме фактора **VIII:C** и фактора фон Виллебранда при заболеваниях печени увеличено (Green, Ratnoff, 1974; Rodgers, 1976; Kelly, Tuddenham, 1986). Причины этого явления неизвестны, не исключено, что синтезируется аномальный фактор **VIII:C**.

При заболеваниях печени возможен также синтез аномального, функционально неполноценного фактора **V** и аномальных ингибиторов протромбина и факторов **VII, IX, X**.

Фибриногенолизис и фибринолиз при патологии печени

Эндогенные активаторы **плазминогена** в норме удаляются из циркуляции печенью. При тяжелых поражениях печени они могут циркулировать в крови продолжительное время и вызывать хроническую или интермиттирующую активацию **фибринолитической системы**, что приводит к фибриногенолизису и **гипофибриногемии**. Этому способствуют хирургические вмешательства, травмы, электрошоковая терапия. Активация фибринолитической системы приводит к появлению в циркулирующей крови большого количества продуктов деградации фибрина, которые в связи с нарушением их печеночного клиренса находятся в кровотоке длительное время. В результате нарушается коагуляция крови и функция тромбоцитов.

Высокая протеолитическая активность приводит к расщеплению фибриногена и образованию молекул с низким молекулярным весом, обладающих **антитромбиновым эффектом**.

У больных с заболеваниями печени нередко обнаруживается снижение в плазме антитромбина **III**, **антиплазмина**, плазминогена. Однако остается неясно, чем обусловлен дефицит антитромбина **III** — снижением его синтеза, аберрантным биосинтезом, усиленным потреблением его в связи с активацией фибринолитической системы или сочетанием этих процессов.

Установлено также, что **цирротически** измененная печень продуцирует качественно ненормальные формы антитромбина **III** (Kelly, 1986), активатора плазминогена, а также нестабильные антиплазмины (Booth, Anderson, Bennet, 1984).

Нарушение печеночного клиренса факторов, участвующих в гемостазе и фибринолизе

Данному механизму придается большое значение в развитии геморрагического диатеза при печеночной патологии. Нарушается пече-

ночный клиренс фибриномономеров, продуктов деградации фибрина, активаторов плазминогена, эти вещества длительно циркулируют в крови и способствуют развитию геморрагического синдрома.

Ускоренное разрушение факторов свертывания при патологии печени имеет определенное значение в происхождении геморрагического синдрома и наблюдается при развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания, локального (внутрипеченочного) ДВС-синдрома и вследствие активного фибринолиза.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при патологии печени

Острые и хронические заболевания печени предрасполагают к развитию ДВС-синдрома.

Активация свертывания крови может происходить вследствие следующих факторов:

- выделение тканевого тромбoplastина некротизированными гепатоцитами;
- нарушение печеночного клиренса активированных факторов свертывания;
- нарушение синтеза основных антикоагулянтов, в частности, анти-тромбина III, протеина S, протеина C;
- аккумуляция активированных факторов свертывания в расширенной портальной системе с низкой скоростью кровотока.

Указанные факторы ведут к образованию тромбина, формированию тромбов в микроциркуляторном русле и развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Тромбоцитопения и дисфункция тромбоцитов при заболеваниях печени

При заболеваниях печени Тромбоцитопения наблюдается довольно часто. Она обусловлена уменьшением продукции тромбоцитов в костном мозге, секвестрацией тромбоцитов увеличенной селезенкой (спленомегалия является характерным признаком цирроза печени и хронического гепатита) и печенью, а также потреблением тромбоцитов при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови.

Кроме того, в развитии тромбоцитопении при патологии печени определенную роль играет дефицит фолиевой кислоты и злоупотребление алкоголем.

Довольно часто развивается также *тромбоцитарная дисфункция*. Механизмы дисфункции тромбоцитов окончательно не выяснены. Предполагается, что при повышенном фибринолизе, что нередко бывает при патологии печени, образуется аномальный фибриноген, который связывается с мембраной тромбоцитов и нарушает их функциональную способность. При осложнении цирроза печени нарушением функциональной способности почек (гепаторенальный синдром) развивается хроническая почечная недостаточность, которая также способствует нарушению функции тромбоцитов.

Клинические проявления коагулопатии при патологии печени

Нарушения гемостаза обычно клинически проявляются при тяжело протекающих заболеваниях печени с выраженным нарушением ее функционального состояния. Отмечается появление кожной геморрагической сыпи, подкожных кровоизлияний, носовых кровотечений. Могут быть также весьма выраженные желудочно-кишечные кровотечения. У больных циррозом печени возможны тяжелые кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Следует помнить о возможности тяжелых кровотечений при хирургических вмешательствах, экстракциях зубов, биопсии печени.

Данные лабораторных исследований системы гемостаза

Заболевания печени (особенно тяжело протекающие) сопровождаются следующими наиболее характерными изменениями гемостаза:

- снижение количества тромбоцитов в периферической крови до $80-100 \times 10^{12}/л$, редко — ниже;
- снижение содержания в плазме фибриногена;
- нарушение функциональной способности тромбоцитов (**адгезивно-агрегационной функции**);
- удлинение **протромбинового** и активированного парциального **тромбопластинового** времени;
- снижение содержания в плазме **витамин-К-зависимых** факторов II, VII, IX, X и **витамин-К-независимых** факторов свертывания V, XI, XII, I, **прекалликреина**, высокомолекулярного **кининогена**;
- снижение содержания в плазме **антитромбина III**, **протеинов S** и **α_2 -антиплазмина**;
- повышение содержания **α_2 -макроглобулина** и ингибитора активатора плазменогена;
- повышение содержания в крови продуктов деградации фибрина (**признак ДВС-синдрома**).

Коагулопатии, связанные с ускоренным разрушением факторов свертывания крови

Коагулопатии, обусловленные ускоренным разрушением свертывающих факторов, наблюдаются при **ДВС-синдроме** (одновременно при нем развивается коагулопатия потребления) и интенсивном фибринолизе. ДВС-синдром и фибринолиз описаны в соответствующих главах.

Приобретенные коагулопатии, обусловленные появлением ингибиторов свертывающих факторов .**Коагулопатии, обусловленные появлением антител к свертывающим факторам****Антитела к фактору VIII**

Фактор VIII является наиболее частой мишенью для моноклассических приобретенных **антикоагулянтных** антител.

Заболевания, при которых наблюдается образование антител к фактору VIII, представлены в табл. 46.

В большинстве случаев антитела к фактору VIII относятся к классу IgG и имеют специфическую направленность против коагулянтной субъединицы фактора VIII:C. Ингибиторные антитела класса IgA или IgM, так же как одновременное наличие антител к фактору VIII:C и фактору фон Виллебранда наблюдаются очень редко. Антитела к фактору VIII:C являются **видоспецифичными** и не фиксируют комплемент. У больных гемофилией существует линейная взаимосвязь между концентрацией **ингибиторных** антител и количеством инактивированного фактора VIII:C. У больных, не страдающих гемофилией, при появлении спонтанных ингибиторных антител такой зависимости нет.

Табл. 46. Заболевания, при которых образуются моноспецифические антитела к фактору VIII

-
1. Гемофилия А
 2. Аутоиммунные заболевания
 - 2.1. Системная красная волчанка
 - 2.2. Ревматоидный артрит
 - 2.3. Неспецифический язвенный колит
 3. Заболевания кожи
 - 3.1 Псориаз
 - 3.2. Герпетиформный дерматит
 - 3.3. Вульгарная пузырчатка
 4. Послеродовой период
 5. Злокачественные заболевания
 - 5.1. Лимфопролиферативные заболевания
 - 5.2. Миелома
 - 5.3. Миелофиброз
 - 5.4. Негематологические новообразования (солидные опухоли, плоскоклеточный рак)
 6. Лечение некоторыми лекарственными препаратами: пенициллином, сульфаниламидами, левомецетином, фенитоином
 7. Идиопатическое образование антител к фактору VIII
-

Аллоантитела к фактору VIII при гемофилии А

У 5–15% (а по некоторым данным — у 10–20%) больных гемофилией А образуются антитела класса IgG, направленные против вводимого фактора VIII. Появление антител к фактору VIII уменьшает активность заместительной трансфузионной терапии и может способствовать развитию трудно купируемого тяжелого кровотечения. У большей части больных с ингибиторной формой гемофилии А (70–75%) после внутривенного введения препаратов фактора VIII титр антител к нему повышается еще больше, но затем снижается. У 25–30% больных с ингибиторной формой гемофилии после инфузии фактора VIII титр антител практически не изменяется или незначительно повышается.

У больных гемофилией с приобретенными в ходе лечения антителами к фактору VIII часто обнаруживаются **делеции** или мутации в АЗ домоне гена фактора VIII.

Аутоантитела к фактору VIII у больных, не страдающих гемофилией

Частота обнаружения приобретенных антител к фактору VIII в популяции составляет 0.2—1 случай на 1 млн. населения. **Моноспецифические** антитела к фактору VIII могут спонтанно появиться при **аутоиммунных** заболеваниях (системной красной волчанке, ревматоидном артрите, **неспецифическом** язвенном колите); некоторых кожных заболеваний, в развитии которых важную роль играют аутоиммунные процессы (псориаз, пузырчатка, **герпетиформный** дерматит); при злокачественных **лимфопролиферативных** заболеваниях, **миеломной** болезни, злокачественных опухолях; при лечении некоторыми лекарственными препаратами, прежде всего пенициллином и **левомицетином**. Спонтанное появление ингибиторов к фактору VIII наблюдается одинаково часто у мужчин и **женщин**, обычно в возрасте после 60 лет. Установлено, что антитела к фактору VIII могут развиваться в послеродовом периоде (примерно в 7—8% случаев), если это была первая беременность, и спонтанно исчезать через 10—18 месяцев. Склонность к кровотечениям у таких женщин появляется сразу или через 2—5 месяцев. При повторных беременностях антитела к фактору VIII обычно не появляются и даже исчезают те, которые появились после первой беременности в послеродовом периоде. Причины появления антител к фактору VIII в послеродовом периоде неизвестны.

Клинические проявления

Антитела к фактору VIII появляются как у мужчин, так и у женщин и объясняют наличие гемофилии А у женщин и появление симптомов гемофилии в зрелом и пожилом возрасте.

Клинические проявления геморрагического синдрома у больных с приобретенными антителами к фактору VIII аналогичны симптоматике гемофилии А. Могут наблюдаться обширные подкожные кровоизлияния, внутримышечные гематомы, носовые кровотечения, спонтанные, посттравматические и постоперационные кровотечения различной локализации, гематурия. Однако гемартрозы наблюдаются значительно реже, чем при гемофилии А. Появление **ингибиторных** антител к фактору VIII при гемофилии А сопровождается, как правило, утяжелением симптоматики заболевания. Антитела к фактору VIII могут обнаруживаться на поверхности тромбоцитов, но это редко сочетается с **тромбоцитопенией**.

Лабораторные данные

- количество тромбоцитов, время кровотечения, **протромбиновое** и **тромбиновое** время нормальные;
- активированное парциальное **тромбопластиновое** время удлинено; оно не корригируется в тесте смешивания плазмы больного с плазмой здорового человека;

- активность фактора **VIII:C** в плазме снижена;
- специальные методы выявляют наличие антител к фактору **VIII:C**.

Антитела к фактору V

Ингибиторные антитела к фактору V появляются спонтанно у прежде здоровых людей после лечения стрептомицином или пенициллином, после хирургических вмешательств, у больных туберкулезом, пузырчаткой, после перелома бедра и очень редко у лиц с врожденным дефицитом фактора V после трансфузионной терапии. Редко ингибиторы фактора V образуются при миелофиброзе, множественной миеломе, амилоидозе, раке прямой кишки.

Ингибиторные антитела к фактору V появляются чаще у лиц пожилого возраста и относятся к классу **IgG**, реже к **IgM**, **IgA**.

Обычно ингибиторы фактора V не вызывают развития тяжелого геморрагического синдрома. Однако у отдельных больных возможны значительно выраженные кровотечения как спонтанные, так и возникающие после травм и хирургических вмешательств.

При лабораторном исследовании гемостаза выявляются удлинение протромбинового и активированного парциального тромбопластинового времени, не корригируемые в тесте смешивания плазмы больного с плазмой здорового человека, активность фактора V снижена, определяются антитела к нему.

Приобретенные антитела к фактору фон Виллебранда

Антитела к фактору фон Виллебранда могут обнаруживаться при различных заболеваниях: системной красной волчанке, синдроме Элерс-Данлоса, различных опухолях, лимфопролиферативных заболеваниях, гипотиреозе, эссенциальной тромбоцитемии, **IgM-парапротеинемии**. Обычно образуются антитела, направленные против высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда.

Клиническая симптоматика и данные исследования гемостаза аналогичны таковым при врожденной болезни фон Виллебранда.

Антитела к фибриногену и протромбину

Преципитирующие антитела к фибриногену обнаружены у больных с врожденной афибриногенемией после трансфузионной терапии, иногда они наблюдаются у больных с системной красной волчанкой.

Антитела к протромбину иногда обнаруживаются при системной красной волчанке, у больных после операции протезирования сердечных клапанов, а также при циррозе печени.

Клиническая симптоматика при наличии антител к фибриногену и протромбину сходна с клиническими проявлениями геморрагического синдрома при наличии врожденного дефицита этих факторов свертывания.

Лабораторное обследование больных с антителами к протромбину выявляет удлинение времени активированного парциального тромбопластинового времени и протромбинового времени без коррекции в те-

сте смешивания плазмы пациента со здоровой плазмой; характерно также снижение активности протромбина и наличие антител к нему в высоких титрах.

Антитела к факторам XI и XII

Антитела к факторам XI и XII наблюдаются при системной красной волчанке и лечении хлорпромазином. При наследственном дефиците этих факторов антитела к ним появляются при трансфузионной терапии.

Антитела к фактору X

Антитела к фактору X часто встречаются у больных вирусным или микоплазменным поражением дыхательных путей и могут быть причиной кровотечений различной локализации.

Антитела к фактору VII

Ингибиторные антитела к фактору VII наблюдаются очень редко. Описано появление этих антител при раке легкого, апластической анемии, у больных моноклональной гаммапатией. Эти аутоантитела относятся к IgG и могут вызывать тяжелые кровотечения.

Лабораторное обследование выявляет удлинение протромбинового времени без коррекции в тесте смешивания плазмы больного со здоровой плазмой. Активированное парциальное тромбиновое время нормальное, активность фактора VII в плазме низкая, определяются антитела к нему в высоких титрах.

Антитела к фактору IX

Антитела к фактору IX — встречаются чрезвычайно редко: при системной красной волчанке и после родов. В большинстве случаев они исчезают через 1–7 месяцев.

Антитела к фактору XIII

Антитела к фактору XIII (фибринстабилизирующему фактору) наблюдаются редко: при системной красной волчанке, моноклональной гаммапатии и после лечения изониазидом, который нарушает стабилизацию фибрина.

Различают 3 типа антител к фактору XIII. I тип блокирует активацию фактора XIII, но не нарушает трансглютаминазную его активность; II тип блокирует трансглютаминазную активность; III тип препятствует взаимодействию фактора XIII с фибрином. Антитела к фактору XIII могут привести к тяжелым кровотечениям. -

Коагулопатии, обусловленные появлением антифосфолипидных антител

Антифосфолипидные антитела — это гетерогенная группа антител к отрицательно заряженным фосфолипидам — кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу и фосфатидным кислотам.

К антифосфолипидным антителам относятся следующие разновидности антител:

- **волчаночный антикоагулянт** — популяция антифосфолипидных антител класса **IgG** или **IgM**, способных *in vitro* подавлять фосфолипиднозависимые коагуляционные реакции путем взаимодействия с фосфолипидным компонентом протромбиназы. Волчаночный антикоагулянт впервые был обнаружен в сыворотке крови больных СКВ, а в 1963 г. было установлено, что при СКВ продукция волчаночного антикоагулянта в отличие от результатов *in vitro*, сопровождается не кровоточивостью, а увеличением частоты тромбозов;
- антитела к **кардиолипину** — гетерогенная популяция антител, реагирующих с иммобилизованным отрицательно заряженным фосфолипидом — **кардиолипином**, являющимся основным антигеном реакции **Вассермана**;
- антитела, реагирующие со смесью кардиолипина, холестерина, фосфатидилхолина, определяемые с помощью реакции агглютинации (**ложноположительная реакция Вассермана**, **VDRL-тест (Venereal Disease Research Laboratory** — лаборатория изучения венерических заболеваний);
- **β_2 -гликопротеин-1-коферментные антифосфолипидные антитела**, подавляющие активность естественного антикоагулянта **β_2 -гликопротеина-1**. Появление этих антифосфолипидных антител сопровождается развитием тромбозов.

Антифосфолипидные антитела появляются при антифосфолипидном синдроме. **Антифосфолипидный синдром** — это симптомокомплекс, в основе которого лежит развитие аутоиммунной реакции и появление антител к широко распространенным фосфолипидам, присутствующим на мембране тромбоцитов, клеток эндотелия, нервной ткани.

Различают первичный и вторичный антифосфолипидный синдром. Первичный антифосфолипидный синдром развивается без связи с какими-либо предшествующими заболеваниями, вторичный развивается в связи с системной красной волчанкой и другими системными заболеваниями соединительной ткани, синдромом **Шегрена**, лимфопролиферативными заболеваниями, ВИЧ-инфекцией и другими инфекциями, хронической почечной недостаточностью, болезнями печени, приемом некоторых лекарственных препаратов (новокаинамида, **хинидина**, гидролазина, пенициллина), некоторыми формами акушерской патологии и др.

Антифосфолипидные антитела оказывают разнообразное патогенетическое влияние, представленное на рис. 17, 18, 19.

Основными изменениями системы гемостаза, которые развиваются при антифосфолипидном синдроме, являются **тромбоцитопения** и повышение антикоагулянтной активности, что сопровождается венозными и артериальными **тромбозами**, которые наблюдаются у 70% больных. Наиболее часто развивается тромбоз глубоких вен, значительно реже возникает тромбоз почечных, печеночных, **аксиллярных вен**, тромбоз вен сетчатки, церебральных вен.

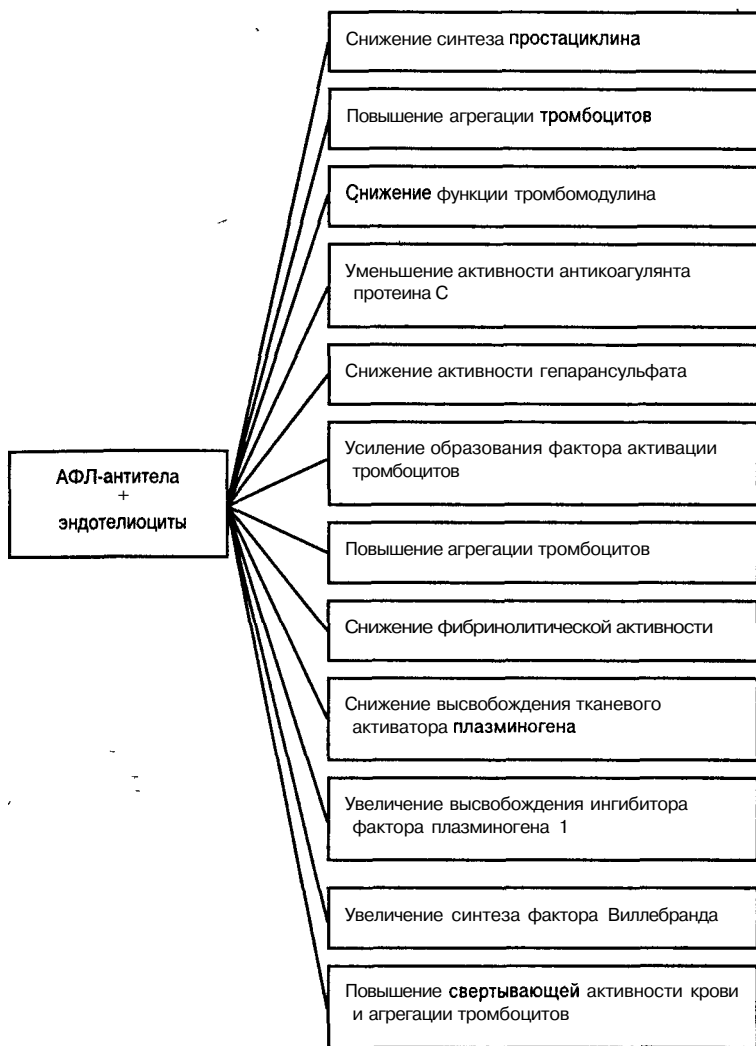


Рис. 17. Влияние **антифосфолипидных** антител на эндотелиоциты.

Поражение артерий проявляется тромбозом легочной артерии, церебральных артерий с соответствующей клиникой нарушений мозгового кровообращения, коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда.

Венозные и артериальные тромбозы настолько характерны, что появление симптоматики нарушения мозгового кровообращения (**тран-**

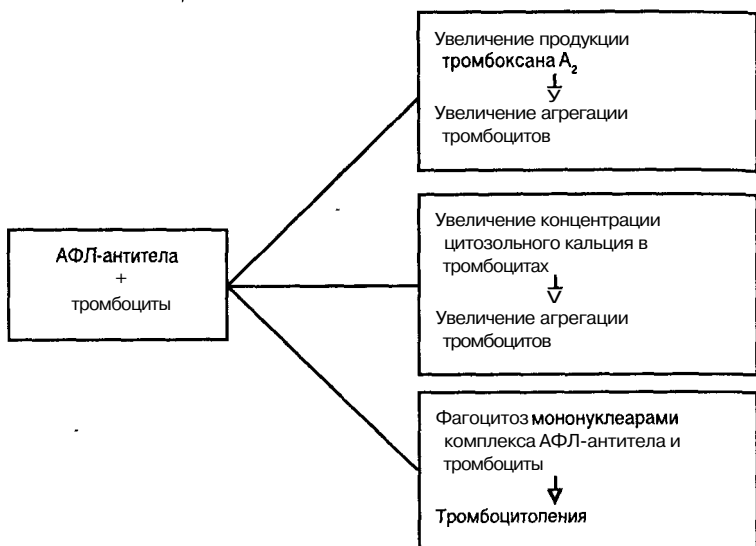


Рис. 18. Влияние антифосфолипидных антител на тромбоциты

зиторные ишемические атаки, инсульт), ишемической болезни сердца у молодых пациентов должно побуждать врача обследовать больного на возможность наличия у него антифосфолипидного синдрома.

Характерной и одновременно парадоксальной особенностью антифосфолипидного синдрома является сочетание тромбозов артерий и вен и тромбоцитопении, при этом кровотечений почти никогда не бывает. Тромбоцитопения выражена умеренно, обычно количество тромбоцитов больше $50 \times 10^9/\text{л}$. Если имеются более выраженная Тромбоцитопения ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) и геморрагический синдром, следует искать другую причину тромбоцитопении (например, ДВС-синдром, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура и др.). Вместе с тем Coult, Levine, Brey (1982) сообщают о сочетании церебрального инфаркта с тромбоцитопенией и кровотечениями у некоторых больных. Одним из наиболее характерных проявлений антифосфолипидного синдрома является акушерская патология: привычное невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные аборт (риск выкидышей увеличивается с увеличением концентрации антикардиолипинов класса IgG), внутриутробная гибель плода, преждевременные роды. Основными патогенетическими факторами акушерской патологии являются тромбоз сосудов плаценты, развитие ее инфаркта, угнетение синтеза простагличина (это повышает тонус матки и способствует выкидышу).

Наиболее характерная симптоматика антифосфолипидного синдрома представлена в табл. 47.

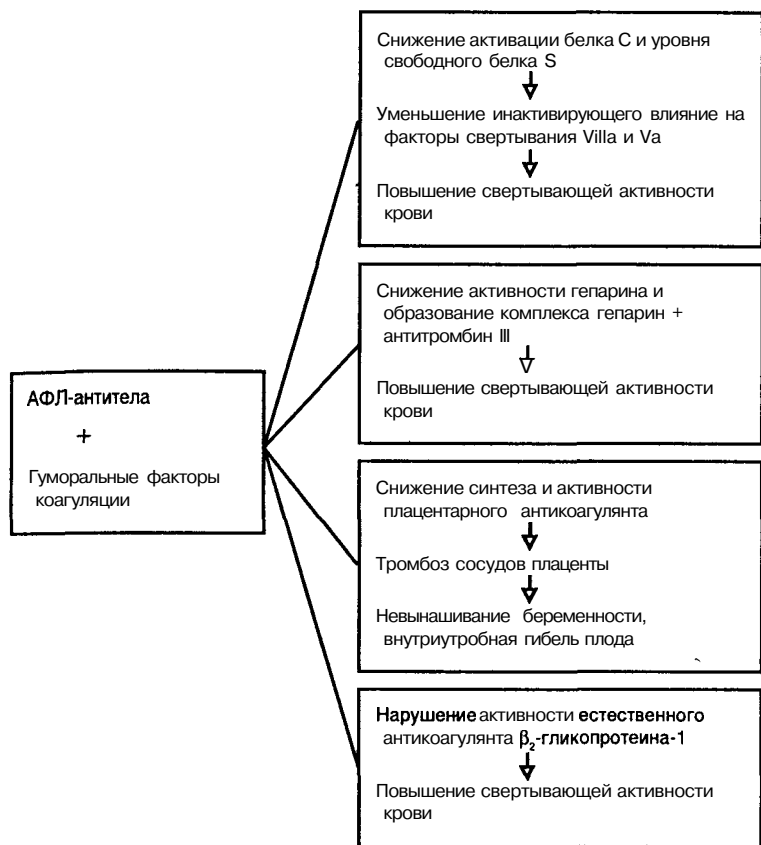


Рис. 19. Влияние **антифосфолипидных** антител на свертывающую активность крови.

Диагностические критерии **антифосфолипидного** синдрома и детальное описание клинической картины — см. во II томе руководства «Диагностика болезней внутренних органов».

Лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома

Определение активированного парциального тромбопластинового времени

При наличии в крови волчаночного антикоагулянта активированное парциальное тромбопластиновое время увеличивается. Как известно, при определении активированного парциального **тромбопластино-**

Табл. 47. Наиболее характерная симптоматика **антифосфолипидного синдрома**

1. Артериальные и венозные тромбозы, тромбоэмболии
2. Аvascularные **остеонекрозы**
3. Гематологические изменения:
 - **цитопения (тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, лейкопения)**
 - **коагулопатия (тромбоцитарная дисфункция, дефицит протромбина)**
4. Неврологические проявления (внезапные нарушения мозгового кровообращения, транзиторные **ишемические** атаки, **энцефалопатия**, тяжелая мигрень, деменция после множественных инфарктов мозга, периферическая нейропатия, миастения)
5. Дерматологические проявления (сетчатое ливедо, акроцианоз, ишемия **дистальных** отделов конечностей с изъязвлением кожи и гангреной)
6. **Кардиопульмональные** проявления (**марантический** эндокардит, ишемия и инфаркт миокарда; тромбы в полостях сердца; **поражение периферических** артерий; легочная гипертензия **тромбоэмболического** и нетромбоэмболического генеза)
7. Акушерская патология: привычное невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные выкидыши, внутриутробная гибель плода

вого времени активируется внутренний путь свертывания крови. Для образования сгустка активированный фактор Ха взаимодействует с фактором V и протромбином на отрицательно заряженной поверхности **фосфолипидов**. Если в крови присутствуют **антифосфолипидные антитела**, они присоединяются к **фосфолипидам**, что препятствует образованию **протромбиназы** и ведет к удлинению активированного парциального **тромбопластинового** времени.

Следует учесть, что удлинение активированного парциального тромбопластинового времени наблюдается не только при дефиците фосфолипидов, но и при дефиците факторов, участвующих во внутреннем пути свертывания. Поэтому необходимо поставить тест смешивания. Плазму больного смешивают в соотношении 1 : 1 со здоровой нативной плазмой, содержащей все факторы свертывания. Если после этого активированное парциальное **тромбопластиновое** время нормализуется, можно сделать заключение о дефиците какого-то фактора свертывания. Если активированное парциальное тромбопластиновое время после смешивания со здоровой плазмой не нормализуется, можно предполагать наличие каких-либо ингибиторов свертывания, в том числе, **волчаночного** антикоагулянта.

Определение времени свертывания с ядом гадюки Рассела

Для подтверждения наличия **антифосфолипидных** антител в крови рекомендуется определение времени свертывания или активированного парциального тромбопластинового времени при добавлении к **плазме** больного разведенного яда гадюки Рассела. Яд гадюки Рассела **не** посредственно активизирует фактор X, следовательно, факторы **свертывания**, участвующие во внутреннем пути свертывания, в этом тесте не принимают участия. Таким образом, увеличение активированного парциального тромбопластинового времени или времени свертывания крови

в тесте с ядом гадюки Рассела позволяет предполагать наличие **антифосфолипидных** антител.

Тест нейтрализации плазмы тромбоцитами

Замороженные тромбоциты являются источником большого количества поверхностных **фосфолипидов**. Если добавить замороженные тромбоциты в исследуемую плазму больного с **антифосфолипидным** синдромом, содержащую **антифосфолипидные** антитела, происходит соединение антител с **фосфолипидами** тромбоцитов. Антифосфолипидные антитела (**волчаночный антикоагулянт**) выключаются из процесса свертывания крови и активированное парциальное **тромбопластиновое** время нормализуется.

Таким образом, нормализация активированного парциального **тромбопластинового** времени после добавления в исследуемую плазму замороженных здоровых тромбоцитов указывает на наличие **волчаночного** антикоагулянта.

Определение содержания в крови антител к кардиолипину

Для **антифосфолипидного** синдрома характерно высокое содержание в плазме антител к кардиолипину. Они определяются методом **иммуноферментного** анализа с кардиолипином (ELISA — Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Результат выражается в единицах **антифосфолипидных** (антикардиолипиновых) антител **IgG** или **IgM** (1 ед. = 1 мг антител), различают низкий, средний или высокий уровни антител.

Ложноположительная реакция Вассермана

Реакция Вассермана применяется для **диагностики** сифилиса. В ее основе лежит реакция связывания комплемента с **кардиолипиновым** антигеном (получен из мышцы бычьего сердца) или со специфическим антигеном из бледных **трепонем**. **Трепонемы** вызывают выработку антител, которые дают положительную реакцию связывания комплемента и реакцию **флоккуляции** с водными суспензиями **липидов**, экстрагированных из нормальных тканей млекопитающих. Известно, что возбудитель сифилиса бледная **трепонема** содержит **липидные**, протеиновые и **полисахаридные** антигены. Липидные антигены **трепонемы** и **кардиолипинов** сходны.

Положительная реакция свидетельствует о наличии антител к **липидным** антигенам, поэтому она может быть положительна не только при сифилисе, но и при **антифосфолипидном** синдроме.

Ложноположительный результат реакции Вассермана необходимо доказать отрицательными результатами тестов, непосредственно выявляющих антитела к **трепонемам** (для исключения сифилиса).

Ложноположительный тест VDRL

С помощью теста **VDRL** (по названию лаборатории-разработчика метода **Veneral Disease Research Laboratory**) определяется агглютинация (склеивание) **липидных** частиц, содержащих холестерин и кардиоли-

пин, под влиянием **антифосфолипидных** антител плазмы **больного**. Тест применяется для диагностики сифилиса, но, как указывалось ранее, **кардиолипиновые** антитела появляются не только у больных сифилисом, но и у больных антифосфолипидным синдромом.

Это объясняет появление ложноположительного VDRL у больных антифосфолипидным синдромом.

Коагулопатии, обусловленные появлением ингибиторов свертывания смешанного действия

У больных злокачественными новообразованиями (**миеломная** болезнь, лейкозы, **лимфопролиферативные** заболевания, рак предстательной железы и др.) в крови появляются гепариноподобные антикоагулянты. Они могут вызывать у больных обильные кровотечения различной локализации. Гепариноподобные антикоагулянты проявляют в плазме свойства **гликозаминогликанов**. Характерным лабораторным признаком при появлении **гепариноподобных** антикоагулянтов является удлинение **тромбинового** времени и нормальное **рептилазное** время свертывания. Характерной особенностью гепариноподобных антикоагулянтов является то, что они **нейтрализуются** протамина сульфатом.

При злокачественных новообразованиях в крови нередко появляются и другие ингибиторы коагуляции: продукты деградации фибрина, **парапротеины**, аномальный фибриноген. У пациентов с **миеломой** описано появление в крови антител к тромбину (Colwell, Tollensen, Rinder, 1997).

Антитромбиновые антитела могут обнаруживаться также при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, в редких случаях при беременности.

При появлении в плазме антитромбина наблюдаются **петехиально-пятнистые** кровоизлияния в кожу, носовые, **десневые** кровотечения, обильные менструации, длительные кровотечения после экстракции зубов, травм, операций.

Характерны значительное удлинение тромбинового времени и увеличение СОЭ.

Геморрагический синдром часто наблюдается при болезни **Вальденстрема** (см. гл. «Парапротеинемические гемобластозы»). Главная причина кровоточивости при этом заключается в дисфункции тромбоцитов, нарушении их **адгезивно-агрегационной** функции, что обусловлено окутыванием тромбоцитов **парапротеинами**.

Коагулопатии, обусловленные действием других факторов, оказывающих смешанное влияние на гемостаз

Коагулопатии, обусловленные массивными трансфузиями

При вливании больших объемов консервированной крови (объем, превышающий нормальный объем крови в 1.5 раза) за период менее 24

ч возникает синдром массивных **гемотрансфузий**, проявляющийся геморрагическим синдромом.

Причины кровоточивости при синдроме массивных гемотрансфузий следующие:

- снижение количества тромбоцитов и их функциональной способности в консервированной крови, особенно при продолжительном ее хранении; после 24-часового хранения крови при температуре +4°C тромбоциты почти полностью утрачивают свои функции; после переливания такой крови возможно значительное падение количества тромбоцитов реципиента;
- эффект **гемодилюции** и развитие **гемодилюционной коагулопатии** (т.е. коагулопатии разведения) при переливании больших количеств крови, эритроцитов и плазмозаменителей;
- усиление геморрагических проявлений синдрома массивных трансфузий за счет предшествующих **гемостатических дефектов**, обусловленных основным заболеванием (например, предшествующее снижение числа тромбоцитов, содержания факторов свертывания).

Характерными лабораторными особенностями синдрома массивных гемотрансфузий являются тромбоцитопения, удлинение **протромбинового** и активированного парциального **тромбопластинового** времени, которые корригируются в микст-тесте (т.е. в тесте смешивания плазмы пациента с нативной здоровой плазмой).

Коагулопатии при использовании искусственного кровообращения

В условиях искусственного кровообращения основными факторами, вызывающими геморрагический синдром, являются разведение факторов свертывания, неадекватная нейтрализация гепарина, значительно выраженная приобретенная дисфункция тромбоцитов и тромбоцитопения. Определенную роль играет также осаждение факторов свертывания и тромбоцитов на искусственных поверхностях.

Коагулопатии, обусловленные лекарственными средствами

Существует большое количество лекарственных препаратов, которые вызывают нарушения в различных звеньях системы гемостаза (лекарственную коагулопатию).

Антибиотики широкого спектра действия, в частности **β -лактамные** антибиотики, могут вызывать развитие коагулопатии, угнетая синтез витамина К кишечной флорой и непосредственно блокируя реакции карбоксилирования. Ряд антибиотиков может также **ингибировать** функцию тромбоцитов.

L-аспарагиназа вызывает **гипофибриногеномию** и нарушает синтез других факторов свертывания, что может приводить к **внутричерепным** кровоизлияниям.

Митрамицин может вызывать развитие коагулопатии, нарушая функцию тромбоцитов и синтез коагулирующих факторов.

Ряд **химиотерапевтических** препаратов, применяемых для лечения рака, нарушает процесс образования фибринового сгустка. **Противосу-**

дорожный препарат **валпроевая кислота** может вызывать нарушение синтеза фактора фон Виллебранда.

Геморрагический синдром может развиваться при передозировке гепарина и **пероральных** антикоагулянтов.

Гепарин (нефракционированный) — антикоагулянт, состоящий из смеси гликозаминогликанов с различной молекулярной массой (5000—30 000 дальтон). Антикоагулянтный эффект гепарина обусловлен связыванием его с **антитромбином-III** и последующим блокированием тромбина, факторов Ха, IXа, XIа, XIIа, а также **тромбоцитопенией** и нарушением функции **тромбоцитов**.

При передозировке гепарина наблюдается повышенная кровоточивость, могут образоваться обширные гематомы (часто на месте инъекций), появляются носовые, **маточные**, почечные и другие кровотечения. При наличии язв, эрозий в желудке, 12-перстной кишке развиваются тяжелые желудочно-кишечные кровотечения

Данные лабораторных исследований системы гемостаза при передозировке гепарина характерны: удлинение времени свертывания крови; увеличение времени **рекальцификации** плазмы, активированного частичного **тромбопластинного** времени, а также увеличение гепаринового и **тромбинового** времени. Наряду с этим **протромбиновое** время удлинится незначительно или даже остается неизменным.

Пероральные антикоагулянты или **антикоагулянты непрямого действия** — это синтетические соединения, производные 4-оксикумарина (варфарин, синкумар, пелентан) и фенилиндадиона (фенилин, омефин). Эти препараты являются антагонистами витамина К, нарушают синтез **витамин-К-зависимых** факторов свертывания: протромбина, факторов VII, IX, X. Кроме того, непрямые антикоагулянты уменьшают резистентность сосудистой стенки и повышают ее проницаемость.

При передозировке не прямых антикоагулянтов появляется геморрагический синдром, обычно первое его проявление — **микрогоматурия**. В дальнейшем появляются гематомы на месте инъекций, кровотечения **десневые**, носовые, маточные и других локализаций. При резко выраженном геморрагическом синдроме могут развиваться **обширные экхимозы**, внутримышечные гематомы, тяжелые желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в надпочечники, головной мозг, **макрогематурия**.

Наиболее характерным лабораторным признаком при передозировке не прямых антикоагулянтов является резкое удлинение **протромбинового** времени.

В табл. 48 приведены данные о влиянии некоторых лекарственных препаратов на показатели системы гемостаза.

Приобретенный дефицит отдельных факторов свертывания

Приобретенный изолированный дефицит отдельных факторов свертывания наблюдается сравнительно редко.

Табл. 48. Влияние лекарственных препаратов на показатели системы гемостаза (Schmidt, 1998)

Лекарственный препарат	Влияние на систему гемостаза
Пенициллин, карбенициллин, тикарциллин	Вызывают увеличение времени кровотечения, нарушение функции тромбоцитов, агрегации и взаимодействия фактора фон Виллебранда с тромбоцитами
L-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин (ДДАВП)	Вызывает увеличение в плазме содержания фактора VIII С вследствие высвобождения эндогенных запасов протеина, может укорачивать парциальное тромбопластиновое время
Изониазид	Может вызвать тромбоцитопению , увеличивает время кровотечения; стимулирует продукцию ингибиторов факторов I, V, XIII после длительного применения
Эстрогены	Умеренно снижают количество тромбоцитов, могут провоцировать тромбоз глубоких вен, вызывать дегрануляцию тромбоцитов и укорачивать время основных коагуляционных тестов
Аспирин	Увеличивает время кровотечения, уменьшает агрегацию тромбоцитов
Высокомолекулярный декстран	Увеличивает время кровотечения, нарушает агрегацию тромбоцитов, снижает уровень в плазме фактора Виллебранда и его антигена
Цефалоспорины	Удлинляют протромбиновое время, могут вызывать тромбоцитопению или тромбоцитоз
Фенотиазины	Могут вызывать появление волчаночного антикоагулянта, удлиннять активированное парциальное тромбопластиновое время, иногда — протромбиновое время
Холестирамин	Препятствует фармакологическому эффекту варфарина, может укорачивать протромбиновое время у пациентов, получающих варфарин
Фенилбутазон (бутадion)	Нарушает функцию тромбоцитов и усиливает эффект варфарина, может увеличивать время кровотечения и протромбиновое время при одновременном применении с варфарином
Метронидазол	Усиливает эффект варфарина, может увеличивать протромбиновое время
Барбитураты	Ускоряют клиренс варфарина, могут укорачивать протромбиновое время
Оральные гипогликемические средства и фенитоин	Уменьшают клиренс варфарина, могут увеличивать протромбиновое время
Прокаинамид	Может вызывать развитие антифосфолипидного синдрома , препятствует контактной фазе коагуляции
Стрептомицин	Может стимулировать образование ингибиторов фактора V и удлинняет протромбиновое и активированное парциальное тромбопластиновое время
Пенициллин, сульфаниламиды, фенитоин	Стимулируют образование фактора VIII, удлинняют парциальное тромбопластиновое время
Пентоксифиллин	Снижает уровень фибриногена и агрегацию тромбоцитов, может удлиннять протромбиновое время

Табл. 48. Влияние лекарственных препаратов на показатели системы гемостаза (Schmidt, 1998) (окончание)

Хинидин, гидралазин, длительно действующий хлорпромазин	Могут вызывать развитие антифосфолипидного синдрома
Ципрофлоксацин	Вызывает развитие синдрома фон Виллебранда

Дефицит фибриногена (фактора I) может развиваться при тяжелых поражениях печени (острый гепатит, цирроз), системной красной волчанке, ДВС-синдроме.

Дефицит протромбина (фактора II) развивается при тяжелых заболеваниях печени (на основании содержания протромбина в крови можно судить о ее функциональной способности), при ДВС-синдроме. Описан изолированный дефицит протромбина при СКВ.

Дефицит фактора V (проакцелерина) развивается при тяжелых формах острого вирусного гепатита, при хроническом гепатите и циррозе печени, ДВС-синдроме, хроническом миелолейкозе, после лечения стрептомицином, при глютенной энтеропатии.

Дефицит фактора VII наблюдается у младенцев в первые дни жизни, у больных с поражениями печени (острый алкогольный гепатит, хронический гепатит, цирроз печени). Существует отчетливая связь между низким уровнем проконвертина (фактора VII) в крови и тяжестью поражения печени. Фактор VII имеет короткий период полураспада, и снижение его активности является одним из лучших маркеров печеночной недостаточности. Campbell, Sanal, Mattson (1980) описали дефицит фактора VII у больных раком бронха, а Ndimbie, Raman, Saeed (1989) — у больных синдромом приобретенного иммунодефицита. Дефицит фактора VII может наблюдаться также при ДВС-синдроме и лечении непрямыми антикоагулянтами.

Дефицит фактора VIII (антигемофильного глобулина A). Обычно встречается приобретенный дефицит фактора VIII, обусловленный появлением антител к нему (это описано выше). Кроме того, к дефициту фактора VIII могут привести тяжелые поражения печени, а также ДВС-синдром вследствие развития коагулопатии потребления.

Дефицит фактора IX. Изолированный дефицит фактора IX описан у больных болезнью Гоше, болезнью Шиена (послеродовый гипопитуитаризм), заболеваниями печени, при нефротическом синдроме. Комбинированный дефицит факторов IX, XII, протромбина, плазминогена и антипротромбина обнаружен при нефротическом синдроме, возможно в связи с выраженной протеинурией.

Дефицит фактора X. Изолированный дефицит фактора X описан у больных первичным амилоидозом, а также при амилоидозе, ассоциированном с множественной миеломой. Уровень фактора X в плазме у этих больных не повышается после трансфузионной терапии. Установ-

Табл. 49. Лабораторные исследования при некоторых приобретенных коагулопатиях (Grosset, Rodgers, 1999)

Лабораторные тесты	Тяжелые болезни пе- чени	ДВС-синд- ром	Первичный фибрино- лиз	Антитела к фактору VIII	Антифос- фолипид- ные антите- ла
1. Скрининговые тесты					
Количество тромбоци- тов	↓	↓	N	N	Вариабель- но
Время кровотечения	T	T	T	N	Вариабель- но
Протромбиновое время	T	T	T	N	Вариабель- но
Активированное парци- альное тромбопласти- новое время	T	Вариабель- но	T	T	T
Тромбиновое время	↑	T	T	N	N
Морфология эритроци- тов	Мишеневид- ные эрит- роциты, макроциты	Шизоциты и микро- сфероциты	N	N	N
2. Исследование факторов свертывания					
Фибриноген	↓	T	/	N	N
Протромбин	■	Вариабелен	N	N	/
Фактор V	■	↓	■	N	N
Фактор VII	↓	Вариабелен	N	N	N
Фактор VIII:C	↑	■	/	■	N
Фактор Виллебранда	↑	T	Вариабелен	N	N
Фактор IX	↓	Вариабелен	N	N	N
Фактор X	■	↓	N	N	N
Фактор XI	/	N	N	N	N
Фактор XIII	/	■	■	N	N
3. Тесты на фибринолиз и продукты деградации фибрина					
Время эуглобулинового лизиса сгустка	↓	/	↓	N	N
Продукты деградации фибрина	T	T	T	N	N
Плазминоген	■	■	/	N	N
Альфа ₂ -антиплазмин	/	Вариабелен	/	N	N
Плазмин	T	Вариабеле- лен, T	T	N	N
D-D-димеры	N	T	N	N	N

Табл. 49. Лабораторные исследования при некоторых приобретенных коагулопатиях (Grosset, Rodgers, 1999) (окончание)

4. Комбинированные тесты					
Антитромбин III	↓	I	N	N	N
Протеин С	↓	Вариабелен	N	N	N
Протеин S	↓	Вариабелен	N	N	Вариабелен

Примечание: Т — увеличение, I — снижение, N — норма.

лено, что при **амилоидозе** фактор X связан с **субэндотелиальными** фибриллами амилоида (Furie, Voo, McAdam, 1981). Описан также комбинированный дефицит факторов X и IX при **амилоидозе**. Часто **гемостатический** эффект при дефиците фактора X сочетается с сосудистой инфильтрацией, болезнями печени, высоким уровнем антитромбина, азотемией, дисфункцией тромбоцитов. **Спленэктомия** может уменьшить степень дефицита фактора X и вызвать снижение геморрагических проявлений. Дефицит фактора X при амилоидозе уменьшается после лечения **мелфаланом** и преднизолоном (Samoriano, Greipp, Bayer, Bowie, 1987).

Дефицит фактора X может развиваться также у больных с инфекцией верхних дыхательных путей (Mulhare, Tracy, Golden, Branda, Bovill, 1991).

Дефицит фактора XI (антигемофильного фактора C) отмечается, главным образом, при **ДВС-синдроме** вследствие его потребления, при приеме антикоагулянтов, при внутривенном введении **декстрана**, при системной красной волчанке, болезни Гоше, синдроме **Элерса-Данлоса**.

Дефицит фактора XII (фактора Хагемана) наблюдается преимущественно при распространенном ДВС-синдроме вследствие значительного его потребления, а также при системной красной волчанке, **нефротическом** синдроме, хроническом миелолейкозе.

Дефицит фактора XIII (фибринстабилизирующего фактора) часто наблюдается при хроническом миелолейкозе, при некоторых формах острого лейкоза, в частности, при остром **промиелоцитарном** лейкозе. Установлено также, что недостаток фактора XIII бывает при воспалительных заболеваниях толстой кишки, при лечении **изониазидом** (в связи с появлением антител к фактору XIII).

Лабораторные тесты в дифференциальной диагностике приобретенных коагулопатий

В табл. 49 представлены изменения основных лабораторных тестов, отражающих состояние системы гемостаза при некоторых приобретенных коагулопатиях. Эти данные могут быть использованы для дифференциальной диагностики.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ГИПЕРФИБРИНОЛИЗОМ

Чрезмерная активация фибринолитической системы (гиперфибринолиз) может привести к развитию геморрагического диатеза, проявлением которого могут стать тяжелые кровотечения различной локализации. Гиперфибринолиз может быть наследственным или приобретенным

Виды гиперфибринолиза представлены на рис. 20.

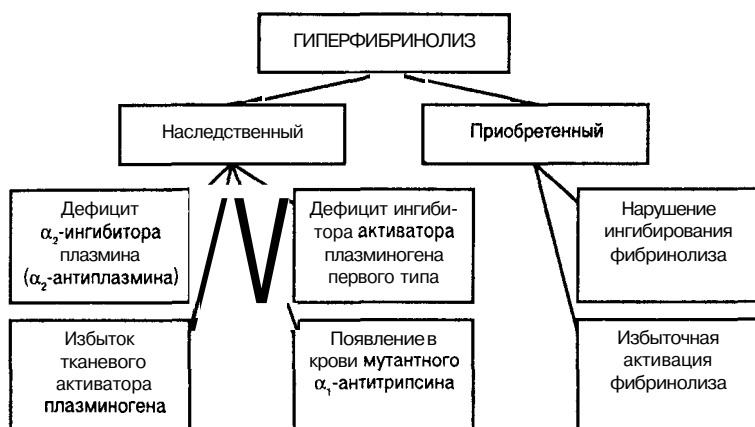


Рис. 20. Виды гиперфибринолиза.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ГИПЕРФИБРИНОЛИЗ

Наследственный дефицит α_2 -ингибитора плазмينا

α_2 -Ингибитор плазмينا (α_2 -антиплазмин) является основным ингибитором плазмينا и, следовательно, фибринолиза. α_2 -Антиплазмин препятствует адсорбции плазминогена на фибрине, при этом уменьшается количество образующегося плазмينا на поверхности сгустка, что резко замедляет фибринолиз. α_2 -Антиплазмин является быстро действующим ингибитором плазмينا, он подавляет фибринолитическую активность практически мгновенно.

Геморрагический синдром при наследственном дефиците α_2 -антиплазмينا обусловлен высокой активностью фибринолитической системы и преждевременным и ускоренным лизисом фибринового сгустка.

Наследственный дефицит α_2 -антиплазмина (болезнь **Миясато**) наследуется **аутосомно-рецессивно**.

Клиническая картина. Заболевание характеризуется выраженным геморрагическим синдромом. Кровотечения различных локализаций могут появиться в раннем детском возрасте, характерны гемартрозы, повышенная кровоточивость после порезов, травм, операций. Геморрагический синдром наиболее выражен у гомозигот, в то время как у **гетерозигот** кровотечения бывают незначительными и непостоянными.

Данные лабораторного исследования системы гемостаза:

- содержание тромбоцитов в периферической крови и функция тромбоцитов нормальные;
- содержание фибриногена в плазме крови снижено;
- длительность времени кровотечения, **протромбиновое, тромбиновое**, активированное парциальное **тромбопластиновое** время чаще снижено, однако могут определяться нормальные величины этих показателей;
- ускоренный спонтанный лизис сгустков фибрина, который купируется добавлением к плазме больного плазмы здорового человека (источник α_2 -антиплазмина);
- ускоренный лизис **эуглобулиновой** фракции;
- содержание α_2 -антиплазмина в плазме снижено.

Дефицит ингибитора активатора плазминогена первого типа

Известны три типа ингибиторов активатора плазминогена — 1-й, 2-й, 3-й, однако наибольшее значение имеет 1-й.

Основная функция ингибитора 1-го типа — инаktivация тканевого активатора плазминогена.

Наследственный дефицит ингибитора активатора плазминогена 1-го типа сопровождается выраженным геморрагическим синдромом. Это объясняется тем, что дефицит ингибитора активатора плазминогена 1-го типа приводит к гиперфункционированию **фибринолитической** системы.

Данные лабораторного исследования системы гемостаза сходны с теми, которые наблюдаются при дефиците α_2 -антиплазмина. Однако содержание α_2 -антиплазмина и плазминогена в плазме нормальное.

Наследственное увеличение содержания в плазме тканевого активатора плазминогена

При наследственном увеличении содержания в плазме тканевого активатора плазминогена резко повышается **фибринолитическая** активность. Появляется повышенная **кровоточивость**, продолжительные кровотечения после порезов, травм, операций. Данные лабораторных исследований выявляют те же изменения, что и при первых двух видах наследственного **генеза**, но содержание α_2 -антиплазмина и плазминогена нормальное, а уровень тканевого активатора плазминогена резко повышен.

Появление в крови мутантного α_1 -антитрипсина

В 1978 г. Lewis и соавт. и в 1983 г. Owen и соавт. сообщили о существовании геморрагического диатеза, обусловленного уникальным изменением молекулы α_1 -антитрипсина, заключающимся в замене аминокислоты аргинина метионином в 358-й позиции. В результате такой замены происходит мутация α_1 -антитрипсина (мутантный вариант назван антитромбин-III Питтсбург). Мутантная молекула является ингибитором тромбина и факторов свертывания XIa, XII, калликреина. В результате таких изменений развивается геморрагический синдром. Повышение содержания мутантного α_1 -антитрипсина (антитромбина-III Питтсбург) в плазме провоцируется травмой.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ГИПЕРФИБРИНОЛИЗ

Различные патологические процессы в организме могут привести к активации фибринолитической системы — гиперфибринолизу.

Различают первичный и вторичный приобретенный гиперфибринолиз.

Первичный гиперфибринолиз — это первичная активация фибринолитической системы, не отражающая реакцию организма на повышенное образование фибрина.

Вторичный гиперфибринолиз — это активация фибринолитической системы на повышенное образование фибрина в организме.

Гиперфибринолитические состояния могут развиваться в результате избыточной активации или вследствие нарушения ингибирования фибринолиза.

Гиперфибринолитическое состояние вследствие избыточной активации фибринолиза может развиваться при различных заболеваниях и патологических состояниях, которые можно разделить на следующие основные группы:

- а) повышенное выделение в кровоток активаторов плазминогена (тканевого активатора плазминогена, урокиназы). Как известно, тканевый активатор плазминогена продуцируется эндотелием, мезотелием, моноцитами, мегакариоцитами, злокачественными клетками, а также содержится в миокарде, предстательной железе, матке, печени, плаценте. Повышенное выделение в кровь тканевого активатора плазминогена наблюдается при раке предстательной железы (повышенная продукция урокиназы), раке печени и других ее заболеваниях, промиелоцитарном лейкозе, операциях на легких и других паренхиматозных органах, тяжелом течении сепсиса и других состояниях;
- б) нарушение клиренса активаторов фибринолиза (при заболеваниях печени);
- в) избыточное локальное выделение активаторов плазминогена (акушерско-гинекологическая патология, в том числе поражение плаценты; простатэктомия и др.);

г) ятрогенная вторичная активация фибринолиза вследствие тромболитической терапии (применение препаратов стрептокиназы, урокиназы и других тромболитиков).

Гиперфибринолитическое состояние вследствие нарушенного ингибирования фибринолиза наблюдается преимущественно при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и болезнях печени (при тяжелом поражении печени нарушается синтез в гепатоцитах ингибитора плазмина α_2 -антиплазмина).

В результате действия вышеуказанных механизмов при гиперфибринолизе повышается содержание в плазме плазмина, который обладает высокой протеолитической активностью и приводит к расщеплению пептидных связей в фибрине, фибриногене, разрушает факторы свертывания V, VIII, X, IX, фактор фон Виллебранда, тромбоцитарные гликопротеины, активирует комплемент (рис. 21). В конечном итоге резкое повышение уровня плазмина в крови приводит к развитию тяжелых кровотечений. Этому способствует также появление в ходе фибринолиза большого количества продуктов деградации фибрина, которые обладают антитромбиновым эффектом, тормозят агрегацию тромбоцитов и свертывание крови.

Клиническая картина приобретенного гиперфибринолиза характеризуется тяжелым геморрагическим синдромом в виде кровотечений

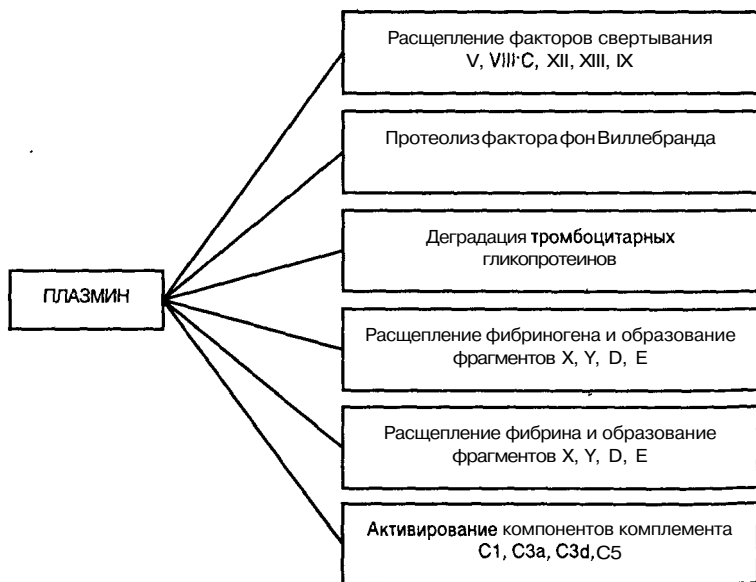


Рис. 21. Действие плазмина.

различной локализации. Иногда эти кровотечения принимают фатальный характер (кровоизлияние в мозг, в надпочечники). Степень выраженности геморрагического синдрома зависит от интенсивности фибринолиза и от выраженности клинической симптоматики основного заболевания.

Наиболее характерны следующие данные лабораторных исследований системы гемостаза:

- количество тромбоцитов нормальное;
- время кровотечения, протромбиновое, активированное парциальное тромбопластиновое, тромбиновое время удлинено;
- содержание в крови фибриногена, факторов свертывания V, VIII снижено;
- время лизиса углобулинового сгустка укорочено;
- содержание плазминогена в крови (определяется иммунологическими методами) снижено;
- содержание продуктов деградации фибрина в крови увеличено;
- содержание в крови α_2 -антиплазмина снижено;
- содержание D-D-димера (продукт деградации стабильного фибрина) в крови нормальное при первичном фибринолизе и повышено при вторичном фибринолизе.

СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови — неспецифическая патология гемостаза, в основе которой лежит рассеянное свертывание крови в циркуляции с образованием множественных микросгустков и агрегатов клеток крови, что вызывает блокаду микроциркуляции и глубокие дистрофические изменения в органах с последующим развитием гипокоагуляции и тромбоцитопении потребления и нередко кровотечений.

Синдром ДВС является одним из наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза (В. Г. Лычев, 1998). Он развивается при самых разнообразных патологических состояниях.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ДВС

Инфекции. ДВС часто осложняет течение инфекционно-воспалительных процессов различной локализации. Наиболее характерно развитие ДВС при **грамотрицательных** инфекциях, в частности, при менингококковом сепсисе ДВС развивается в 100% случаев. Причинами развития ДВС могут быть также **грамположительные** инфекции, в том числе стафилококковый сепсис с деструкцией легких; брюшной тиф; вирусная инфекция (герпес; краснуха; оспа; вирусный гепатит; синдром Рея — заболевание, характеризующееся прогрессирующей печеночной недостаточностью и энцефалопатией, предположительно связанное с вирусной инфекцией; геморрагические лихорадки; цитомегаловирусная инфекция); риккетсиозная инфекция; микозы (гистоплазмоз, аспергиллез); протозойные инфекции (малярия, трипаносомиаз).

Следует обратить внимание на инфекции как причину ДВС у больных с удаленной селезенкой. У этих больных нередко развивается генерализованная, чаще всего пневмококковая, инфекция, которая почти в 100% случаев приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови.

Все виды шока — анафилактический, травматический, ожоговый, септический, при синдроме длительного раздавливания.

Острый внутрисосудистый гемолиз. К развитию ДВС может приводить острый внутрисосудистый гемолиз при переливании несовместимой крови, во время криза у больных гемолитической анемией, при отравлениях гемолитическими ядами, при **микроангиопатической** гемолитической анемии (**гемолитико-уремический синдром Гассера, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура** Мошковиц, **микроангиопатическая** гемолитическая анемия, индуцированная химиотерапией и др.), при пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Злокачественные опухоли. ДВС может развиваться при злокачественных новообразованиях различных локализаций (рак желудка, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, яичников, **рабдомиосаркома**, **нейробластома**, **карциноид**) и злокачественных заболеваний системы крови (острый лейкоз, особенно **промиелоцитарный** вариант, **бластный криз** при хронических лейкозах, **эссенциальная тромбоцитемия**, **полицитемия**, **парапротеинемические гемобластозы**, **лимфомы**).

Массивные повреждения тканей являются частой причиной развития ДВС и наблюдаются при обширных ожогах, тяжелых и особенно комбинированных травмах, синдроме длительного сдавления (краш-синдроме) с разможением тканей, электротравме, переломах трубчатых костей с жировой эмболией, при обширных травматичных хирургических вмешательствах. Риск развития ДВС при обширных операциях резко возрастает при наличии сопутствующей патологии (заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей), использовании сосудистых протезов. ДВС-синдром может развиваться также при операциях с использованием аппаратов искусственного кровообращения.

Акушерско-гинекологическая патология. ДВС часто развивается при акушерско-гинекологической патологии: преждевременная отслойка, **предлежание** и отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, ручное обследование и массаж матки, атонические маточные кровотечения, септический аборт и хориоамнионит, внутриутробная смерть плода, пузырный занос, **плодоразрушающие операции**, кесарево сечение, тяжелый поздний токсикоз беременности, эклампсия, послеродовый **гемолитико-уремический** синдром.

Сердечно-сосудистые заболевания. ДВС может развиваться при врожденных «синих» пороках сердца, при крупноочаговом инфаркте миокарда, распространенном **атеросклеротическом** поражении артерий, кавернозных и гигантских **гемангиомах**, застойной сердечной недостаточности (значительно выраженной), **коарктации** аорты, тромбоэмболии легочной артерии, болезни миокарда (диффузные миокардиты, кардиомиопатии).

Острые и подострые воспалительные процессы в легких, печени, поджелудочной железе, почках, предстательной железе с развитием в этих органах некротических и деструктивных процессов.

Системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты (заболевания, в развитии которых ведущее значение имеют аутоиммунные и **иммунокомплексные механизмы**). системная красная волчанка, ревматоидный артрит, геморрагический васкулит **Шенлейна-Геноха**, узелковый **периартериит**, **облитерирующий тромбартериит** Бюргера.

Острые и хронические воспалительные заболевания почек иммуновоспалительного генеза (различные морфологические варианты гломерулонефритов).

Тяжелые отравления гемокоагулирующими змеиными ядами.

Массивные гемотрансфузии.

Тяжело протекающие лекарственно индуцированные аллергические реакции.

*Лечение препаратами **прокоагулянтного** и **проагрегантного** действия, а также средствами, угнетающими **фибринолиз** (концентраты факторов свертывания), большие дозы **ристомицина**, глюкокортикоидов, эстрогено-прогестивные препараты, аминокaproновая кислота).*

Трансплантация органов и тканей.

Тяжелая черепно-мозговая травма (ДВС выявляется в 100% случаев)

*Другие причины: сахарный диабет, острая интоксикация железом, отморожения, лучевая болезнь, эпилептический статус, гомозиготный дефицит протеина С и другие **тромбофилические** состояния (см. гл. «Тромбофилии»), гипер- и гипотермия.*

ПАТОГЕНЕЗ

Патофизиологическая сущность **диссеминированного внутрисосудистого свертывания** крови заключается в следующем. Под влиянием **этиологических** факторов происходят активация свертывания крови, образование тромбина, распространенное отложение фибрина и **тромбообразование** в микроциркуляторном русле, что вызывает активацию и повышенный расход основных антикоагулянтов (антитромбин III, протеины С и S) с последующим их дефицитом. Распространенное **внутрисосудистое** свертывание приводит к интенсивному потреблению факторов свертывания и тромбоцитов (**коагулопатия** и **тромбоцитопения** потребления) с развитием геморрагического синдрома, чему способствует также активация системы фибринолиза и протеолиза в целом.

Основные патогенетические факторы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови следующие.

Повреждение тканей и поступление в кровотоки прокоагулянтов

Большинство этиологических факторов вызывает повреждение тканей и поступление в кровь большого количества тканевого **тромбопластина** (тканевого фактора или фактора свертывания III) и **тромбопластиноподобных** веществ. Как известно, тканевой **тромбопластин** представляет собой богатые фосфолипидами мембранные **липопротеины** клеток тканей. Тканевый фактор имеет высокую аффинность к плазменному свертывающему фактору VII. Под влиянием тканевого **тромбопластина** неактивный фактор VII превращается в фактор VIIa с последующим образованием активного фактора Xa. Таким образом, под влиянием тканевого **тромбопластина** происходит активация внешнего (тканевого) пути активации свертывания крови. Поступление тканевого **тромбопластина** в кровь наблюдается под влиянием большинства этиологических факторов ДВС: при акушерско-гинекологической па-

тологии (**тромбопластином** богаты плацента, плод, околоплодные воды), при злокачественных новообразованиях, при сепсисе, при остром промиелоцитарном лейкозе, массивных травмах, обширных хирургических вмешательствах.

Некоторые опухоли **секретируют** в кровь активатор фактора X или жирные кислоты, которые вместе с альбумином действуют как **тромбопластин** (Fullerton, Buggust, O'Meara, 1967).

При острой лейкемии тканевый фактор образуется или высвобождается **лейкозными** клетками (Gralnik, Abrell, 1973). Эта особенность в наибольшей мере присуща острому **миелоидному** лейкозу, **Т-клеточным** лимфомам.

Гиперпродукция прокоагулянтов системой мононуклеарных фагоцитов

К системе мононуклеарных фагоцитов относятся моноциты и тканевые макрофаги. Известно, что они способны выделять в кровь вещества, инициирующие процесс свертывания (Van Ginkel, Van Aken и соавт., 1977).

Это обстоятельство играет особенно важную роль в развитии ДВС, обусловленного тяжело протекающей инфекцией (**менингококковый**, **стрептококковый** и другие виды сепсиса), злокачественными новообразованиями. Установлено, что **прокоагулянтная** активность моноцитов и макрофагов индуцируется эндотоксинами, продуцируемыми инфекционными возбудителями; **цитокинами** (продуцируются активированными **иммунокомпетентными** клетками и регулируют межклеточные взаимодействия), митогенами (индуцируют **митотическое** деление лимфоцитов); агрегированными иммуноглобулинами (Zuckerman, Suprenant, 1989). Большинство этих веществ индуцирует образование моноцитами прокоагулянтов только в присутствии Т-лимфоцитов и системы комплемента. Моноциты могут обладать **протромбиназоподобной** активностью и способностью активировать фактор X (Rothberger, McGee, 1984; Shands, 1983).

Повреждение эндотелия и активация внутреннего пути активации свертывания крови

Эндотелий играет огромную роль в осуществлении гемостаза, он обладает **антитромботическим** потенциалом, но способен также синтезировать вещества, стимулирующие агрегацию тромбоцитов и свертывание крови (подробно см. в разделе «Роль эндотелия в осуществлении гемостаза»).

Под влиянием этиологических факторов происходят повреждение эндотелия и обнажение коллагена в субэпителиальной зоне, при этом **антитромботический** потенциал эндотелия меняется на **тромбогенный**. Обнажение коллагена, **базальной** мембраны поврежденного сосуда приводит к адсорбции факторов свертывания XII, XI, IX, высокомолекулярного **кининогена** и **прекалликреина**. Фактор XII связывается с отри-

кательно заряженной поверхностью коллагена и активируется. Далее под влиянием активного фактора XIIа фактор IX превращается в активный фактор IXа, который в свою очередь активирует фактор VIII. Далее формируется комплекс «геназа» (факторы VIIIа, IXа, Ca⁺⁺ и фосфолипиды мембраны тромбоцитов), под влиянием которого активируется фактор X.

Поврежденный эндотелий в большом количестве продуцирует прокоагулянтные вещества: тканевый фактор, цитокины (фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-1), факторы свертывания V и XI, тромбосан, ингибиторы активатора плазминогена. Эти прокоагулянтные вещества участвуют в свертывании крови.

Таким образом, повреждение эндотелия играет важнейшую роль в развитии ДВС в связи с включением внутреннего контактного пути активации свертывания крови.

Этот механизм имеет большое значение в развитии ДВС при выраженном распространенном атеросклерозе артерий, системных васкулитах, протезировании сосудов и клапанов сердца. Обширное повреждение эндотелия развивается также под влиянием бактерий и продуктов их жизнедеятельности — эндотоксинов и вирусов (грамотрицательные бактерии, включая менингококки, грамположительные бактерии, вирусная инфекция), тяжелых ожогов, аллергических реакций.

Агрегация форменных элементов крови

При ДВС происходят активация тромбоцитов, повышение их адгезивно-агрегационной функции и выделение в кровоток тромбоцитарных факторов (пластиночного фактора 4, факторов свертывания V, XI, XIII и др.).

Непосредственная стимуляция тромбоцитов, повышение их адгезивно-агрегационной функции приводят к формированию многочисленных внутрисосудистых микроагрегатов и микротромбов. Подробно о роли тромбоцитов в осуществлении гемостаза см. в соответствующем разделе).

Одновременно активация тромбоцитов стимулирует процессы свертывания крови, способствуя образованию тромбов. Блокада микроциркуляции агрегатами тромбоцитов наиболее выражена при тяжелой бактериальной и вирусной инфекции.

Эритроциты при ДВС также претерпевают большие изменения. Наблюдаются агрегация эритроцитов, образование «сладжей», фрагментация и деформация, сокращается продолжительность жизни эритроцитов, развивается внутрисосудистый гемолиз. Из разрушающихся эритроцитов высвобождается большое количество аденозинфосфата, под влиянием которого усиливается агрегация тромбоцитов. Кроме того, при гемолизе эритроцитов в кровь поступают вещества, близкие к тканевому тромбопластину, запускающие свертывание крови по внешнему механизму.

Возможно также образование лейкоцитарных тромбов, чаще всего при ДВС-синдроме, развивающемся у больных лейкозами.

Интенсивное образование тромбина и развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

Активация системы свертывания крови по внешнему и внутреннему путям под влиянием вышеизложенных механизмов приводит к превращению неактивного фактора X в активный фактор Xa, под влиянием которого из протромбина образуется тромбин. Особенностью ДВС на этой стадии является чрезмерное образование тромбина.

Тромбину присущи важные многосторонние функции, они представлены на рис. 22.

Под влиянием интенсивно образующегося тромбина происходит гидролиз фибриногена до **фибринопептидов А и В**, а неактивный фактор XIII (**фибринстабилизирующий**) превращается в активный. Далее активный фактор XIIIa в присутствии ионов Ca^{++} превращает растворимый фибрин-полимер в стабильный **фибриновый сгусток** (подробнее см. в разделе «Физиологические основы гемостаза»). Образовавшиеся микротромбы вызывают обструкцию микроциркуляторного русла и полиорганную недостаточность (гиперкоагуляционная Фаза ДВС).

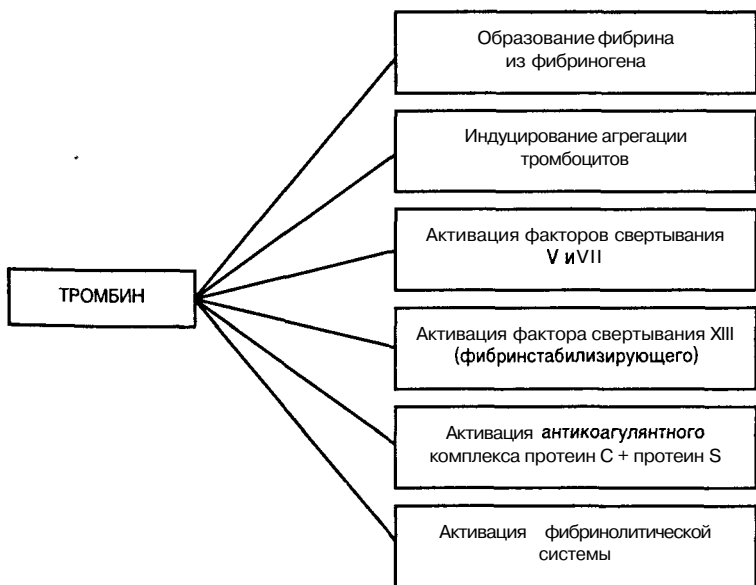


Рис. 22. Действие тромбина.

Снижение функции противосвертывающих и противоагрегационных механизмов

Развитие диссеминированного внутрисосудистого тромбообразования в гиперкоагуляционной фазе приводит к активации противосвертывающих механизмов с быстрым их истощением, поэтому в гиперкоагуляционной фазе констатируется резко выраженное снижение активности антикоагулянтной системы. Подробно о функционировании антикоагулянтной системы см. в разделе «Физиологические основы гемостаза». Важнейшими компонентами противосвертывающей системы являются антитромбин-III и протеины S и C. Антитромбин-III является плазменным кофактором гепарина и обладает разнообразными функциями. Он ингибирует факторы свертывания IXa, Xa, XIa, Па и тромбин, а также фибринолиз и калликреин-кининовую систему. Протеины S и C являются ингибиторами активных факторов свертывания Va и Villa. Активации системы протеин S/протеин C способствуют тромбин и экспрессия тромбомодулина эндотелиальными клетками.

В гиперкоагуляционной фазе ДВС антикоагулянтная система активируется в ответ на избыточное образование тромбина и формирование тромбов, однако быстро наступает истощение противосвертывающей системы, прежде всего происходит падение в крови уровня антитромбина-III, протеинов C и S. Снижается также активность и других компонентов антикоагулянтной системы: гепарина и его кофактора-II, α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, C1-ингибитора.

Истощение противосвертывающей системы способствует дальнейшему формированию тромбов в циркуляции.

Развитие коагулопатии и тромбоцитопении потребления

Чрезмерная активация гемостаза при синдроме ДВС, интенсивное образование микротромбов и агрегатов тромбоцитов приводит к истощению факторов свертывания и длительному снижению количества тромбоцитов в периферической крови в связи с интенсивным использованием (потреблением) тех и других в процессе коагуляции. Развиваются коагулопатия и тромбоцитопения потребления, что проявляется резким снижением содержания в крови фибриногена, протромбина, факторов свертывания V, VIII, XIII и тромбоцитов. Может также снижаться уровень факторов VII, IX, X в плазме. Чем тяжелее протекает ДВС, тем более выражены коагулопатия и тромбоцитопения потребления. В результате истощения факторов свертывания и тромбоцитов развивается геморрагическая фаза ДВС. Появлению кровотечений способствует также активация фибринолиза.

Активация фибринолитической и протеолитической систем

Фибринолитическая система активируется при ДВС у всех больных, однако, интенсивность фибринолиза, конечно, индивидуальна у каждого больного. Активация фибринолиза обусловлена различными

механизмами. Одним из важнейших является продукция эндотелием тканевого активатора плазминогена, чему способствует образование тромбина и депозитов фибрина на **эндотелиальной** поверхности. Сტიмулировать фибринолиз могут также **тромбоцитарные** и **лейкоцитарные** активаторы. Кроме того, активированный протеин С подавляет выделение эндотелием ингибитора активатора плазминогена, вследствие чего поступление в кровь активатора плазминогена не контролируется и, следовательно, значительно усиливается.

Опухолевые ткани и **лейкемические (бластные)** клетки также содержат вещества, активирующие **плазминоген**. В связи с этим при злокачественных опухолях и лейкозах наблюдается активирование **фибринолиза**. Усиление выделения тканевого активатора плазминогена **эндотелиальными** клетками и, следовательно, активация фибринолиза наблюдается также под влиянием бактериальных токсинов и медиаторов воспаления при **инфекционно-воспалительных** заболеваниях и сепсисе.

Активация **фибринолитической** системы при ДВС приводит к образованию значительных количеств плазмина, который проявляет следующие эффекты:

- вызывает деградацию фибрина, что сопровождается значительным повышением содержания в крови продуктов деградации фибрина (**ПДФ**);
- вызывает деградацию фибриногена, следовательно, снижение его содержания в крови;
- обуславливает протеолиз коагулирующих факторов V, VIII, XI, XII, XIII, приводя к снижению содержания их в крови.

Активация фибринолитической системы приводит к активному лизису тромбов в сосудистом русле, вследствие чего в крови накапливаются **ПДФ**. Определенная часть плазмина расщепляет фибриноген и другие нестабилизированные продукты его превращения — фибрин-мономеры, комплексы фибрин-мономеров с фибриногеном. Таким образом, под влиянием плазмина одновременно происходят фибринолиз и фибриногенолиз с накоплением в крови продуктов деградации фибрина и фибриногена. Часть этих веществ выводится системой **мононуклеарных фагоцитов**, другая — взаимодействует с фибрин-мономерами и нарушает их дальнейшую полимеризацию, в итоге образуются фибрин-мономерные комплексы, устойчивые к тромбину и не свертывающиеся.

Продукты деградации фибрина обладают выраженным влиянием на систему гемостаза:

- ингибируют действие тромбина;
- ингибируют полимеризацию фибрина (образуются фибрин-полимеры с дефектом структуры и функционально неполноценные);
- нарушают функцию тромбоцитов;
- нарушают выделительную функцию **ретикулоэндотелиальной** системы

В связи с указанными свойствами продукты деградации фибрина, накапливаясь в большом количестве, вызывают развитие геморрагического синдрома у многих больных с **диссеминированным внутрисо-**

судистым свертыванием. Большие количества продуктов деградации фибрина могут также непосредственно повреждать сосуды легких, приводя к развитию респираторного дистресс-синдрома (Martin, Sandblom, Johnson, 1983). Продукты деградации фибрина и пептиды с небольшой молекулярной массой около 3000–4000 дальтон ингибируют сократительную способность гладкой мускулатуры, что объясняет отсутствие активности матки при отслойке плаценты.

При ДВС большие количества фибрина остаются в растворимом состоянии в связи с формированием комплексов между фибрин-мономерами, различными продуктами деградации фибрина и фибриногеном, что может рассматриваться как защитная реакция, направленная против окклюзии сосудов.

В процессе развития ДВС происходит активация наряду с фибринолитической и других протеолитических систем, калликреин-кининовой системы и комплемента, развивается состояние, образно именуемое «гуморально-протеазным взрывом». Вследствие развития этих процессов в кровь поступает большое количество продуктов протеолиза, белкового распада. Эти вещества являются токсичными, они повреждают сосудистый эндотелий, значительно усугубляют нарушение микроциркуляции, способствуют кровоточивости, однако в ряде случаев могут усиливать свертывание крови.

При ДВС в крови в большом количестве появляются интерлейкины и свободные радикалы, которые способствуют дальнейшему повреждению эндотелия и продукции эндотелием тканевого тромбопластина — основного прокоагулянта, запускающего ДВС.

Снижение выделительной функции системы мононуклеарных макрофагов

Установлено значительное нарушение при ДВС функции системы мононуклеарных макрофагов (ретикулоэндотелиальной системы).

Как было указано выше, при ДВС моноциты интенсивно вырабатывают тканевый тромбопластин, что имеет большое значение в развитии этого синдрома. Но наряду с этим мононуклеарные макрофаги обладают важнейшей способностью в норме удалять из крови активированные факторы свертывания, поврежденные эритроциты, тромбоциты, микросгустки. Ретикулоэндотелиальная система выводит из кровотока протромбиназы, 3-й пластиночный фактор, продукты деградации фибрина, эндотоксины. Клетки Купфера печени играют важную роль в выделении активных факторов свертывания IXa, Xa, XIa. Функция выделения («очищения» крови, клиренса) при ДВС значительно нарушается, что, естественно, способствует прогрессированию этого синдрома, усугубляет нарушение микроциркуляции.

Выраженность клинических проявлений и тяжести течения ДВС определяется глубиной нарушения микроциркуляции в органах и системах. Наиболее тяжело поражаются при ДВС органы с хорошо развитой капиллярной системой — почки, легкие, головной мозг, печень, надпочечники, желудочно-кишечный тракт.

ОСНОВНЫЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДВС

Патофизиологической сущностью синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови является активация коагулирующих механизмов с последующим развитием **коагулопатии** потребления и геморрагических явлений. Этому соответствуют и основные **патологоанатомические** признаки: жидкое состояние крови трупа в сердце и крупных сосудах, признаки геморрагического диатеза, наличие тромбов в системе микроциркуляции внутренних органов (О. В. Вашетко и соавт., 1981).

Жидкое состояние трупной крови обусловлено **коагулопатией** потребления, активацией **фибринолитической** системы, выделением **протеолитических ферментов полиморфноядерными лейкоцитами**. Указанные факторы вызывают посмертный лизис тромбов и **фибриновых масс**.

Характерным **патологоанатомическим** признаком ДВС является наличие микротромбов в **микроциркуляторном русле**. Различают микротромбы **фибриновые**, **тромбоцитарные**, **эритроцитарные**, **лейкоцитарные** и **гиалиновые**.

Принято считать, что *достоверным признаком ДВС-синдрома при микроскопическом исследовании тканей является обнаружение пяти или более микротромбов в каждом срезе трех или более органов* (Bick, 1984).

Чаще всего в микроциркуляторном русле обнаруживаются **фибриновые тромбы**. Они представляют собой округлые или цилиндрические образования, имеющие волокнистое или петлистое строение. Характерной особенностью фибриновых тромбов является отсутствие клеточных элементов, могут встречаться лишь единичные эритроциты.

Фибриновые микротромбы чаще всего обнаруживаются в венах легких, почек, желудочно-кишечного тракта.

Тромбоцитарные тромбы состоят преимущественно из тромбоцитов, единичных эритроцитов, лейкоцитов, нитей фибрина, укрепляющих структуру тромба.

Эритроцитарные тромбы состоят из большого количества эритроцитов и содержат также небольшие количества тромбоцитов и нитей фибрина.

Лейкоцитарные тромбы чаще всего обнаруживаются при лейкозах, различных видах шока и состоят преимущественно из клеток **миелоидного ряда**, переплетенных нитями фибрина. При острых лейкозах в лейкоцитарных тромбах присутствует большое количество **миелобластов**, при ДВС на фоне инфаркта миокарда и воспалительных заболеваний легких преобладают **сегментоядерные лейкоциты**.

Гиалиновые тромбы состоят преимущественно из фибрина. Кроме того, в их составе **имеются эритроциты в виде «сладжей»**, при этом эритроциты, как правило, **гемолизированы**. Количество гиалиновых микротромбов особенно велико при быстром развитии ДВС с выраженными симптомами **гипокоагуляции**.

При медленном и **длительном** развитии ДВС-синдрома формируются смешанные микротромбы, причем среди них наиболее часто встречаются **фибрино-тромбоцитарные** и **фибрино-эритроцитарные**, реже — **фибрино-эритроцитарно-тромбоцитарно-лейкоцитарные**. Смешанные тромбы содержат значительно большее количество фибрина, чем **тромбоцитарные** и **эритроцитарные**. Они образуются при интенсивном распаде тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов. При деструкции форменных элементов высвобождаются вещества, способствующие трансформации фибриногена в фибрин, и **тромбоцитарный** и **эритроцитарный** тромбы превращаются в смешанные.

Обязательным компонентом ДВС-синдрома является геморрагический диатез в виде **петехиальных** кровоизлияний в кожу, слизистые оболочки, под эндокард, перикард, в плевру, брюшину, мозговые оболочки, внутренние органы.

Возможны также обширные кровоизлияния в плевральную и брюшную полости, желудочно-кишечный тракт.

Большие изменения обнаруживаются при ДВС со стороны внутренних органов. отек **стромы**, геморрагии, дистрофия клеток с последующим некрозом, **ишемические** и геморрагические инфаркты, нередко тромбы. Указанные изменения обусловлены блокадой **микроциркуляторного** русла микротромбами, ишемией и тканевой гипоксией. Наибольшие изменения отмечаются в легких, почках, печени, кишечнике, головном мозге, надпочечниках.

Схема патогенеза ДВС-синдрома представлена на рис. 23.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации ДВС-синдрома до настоящего времени нет. В клинической практике наиболее целесообразно пользоваться классификацией В. Г. Лычева (1998), построенной на принципах, которые излагали М. С. Мачабели (1966, 1970, 1981), В. П. Балуда (1970), Б. И. Кузик (1971, 1979), И. Н. Бокарева (1992), и дополненной клинико-патогенетическими вариантами.

Этиологический вариант

ДВС — септический, акушерский, травматический, **иммунокомплексный** и др.

Течение ДВС-синдрома:

- а) **молниеносное** — ДВС-синдром развивается в течение нескольких десятков минут;
- б) **острое** — ДВС-синдром развивается в течение нескольких часов (до суток);
- в) **подострый** — ДВС-синдром развивается в течение нескольких дней (до трех недель);
- г) **хронический** — ДВС-синдром протекает месяцы и годы;



*Рис. 23. Патогенез ДВС-синдрома.
ПДФ — продукты деградации фибрина, AT-III — антитромбин-III.*

- д) рецидивирующий;
- е) латентный.

Фазы (стадии) ДВС-синдрома

- а) фаза гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов;
- б) переходная фаза с разнонаправленными сдвигами в **коагуляционных** тестах (наблюдается тенденция к **гипокоагуляции** по одним тестам и гиперкоагуляция — по другим);
- в) фаза гипокоагуляции и активации фибринолиза (геморрагическая фаза);
- г) восстановительная фаза (при неблагоприятном течении — фаза тяжелых осложнений и летального исхода).

Формы ДВС-синдрома

- а) декомпенсированная;
- б) субкомпенсированная;
- в) «сверхкомпенсированная»;
- г) генерализованная;
- д) преимущественно локальная (органный).

Клинико-патогенетические варианты (В. Г. Лычев, 1998)

- а) с выраженным преобладанием фибринолиза и геморрагическим синдромом;
- б) с выраженной активацией свертывания крови, депрессией фибринолиза и симптоматикой тромбозов и тромбоэмболии;
- в) острые дисфункции внутренних органов на фоне умеренных геморрагий при активации свертывания крови и истощении **противосвертывающих** механизмов;
- г) инициирующая активация клеточного гемостаза, секвестрация крови на периферии с блокадой микроциркуляции, снижением АД и ОЦК;
- д) инициирующая активация системы гемостаза иммунными комплексами, **криоглобулинами**, токсинами с развитием **капиллярпатий**, **микровазкулярных тромбгеморрагий**, некрозов кожи на фоне малой кровоточивости.

Следует заметить, что выделение фаз (стадий) ДВС в зависимости от состояния системы гемостаза можно довольно четко осуществить только при остром течении ДВС-синдрома.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина ДВС-синдрома является отражением, с одной стороны, **тромботических** и **ишемических** повреждений органов и тканей, с другой стороны — геморрагического синдрома (**коагулопатии** и **тромбоцитопении** потребления), при этом в первую очередь страдают органы и ткани, имеющие хорошо развитую и интенсивно функционирующую систему микроциркуляции (легкие, почки, надпочечники, печень, желудочно-кишечный тракт).

Необходимо также учитывать, что на симптоматику, типичную для ДВС, наслаивается, естественно, симптоматика основного заболевания, что определяет широкий диапазон клинических проявлений ДВС-синдрома.

Следует также указать, что клиническая симптоматика ДВС чрезвычайно вариабельна и во многом зависит от варианта его течения и стадии.

В данном разделе излагается клиническая картина ДВС в зависимости от варианта его течения.

Клиническая картина острого ДВС-синдрома

Острое течение ДВС-синдрома характеризуется развитием клинической и лабораторной симптоматики в течение нескольких часов (в пределах суток). Острая форма ДВС наблюдается при сепсисе, обширных ожогах, отморожениях, тяжелых сочетанных травмах, синдроме длительного раздавливания и других состояниях.

Рассмотрим клиническую симптоматику острого ДВС в зависимости от состояния системы гемостаза.

I фаза (гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов)

В гиперкоагуляционной фазе развивается картина *гемокоагуляционного шока*, обусловленного диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, нарушением системы микроциркуляции в связи с формированием в ней множества микротромбов, развитием ишемии в органах и тканях, поступлением в кровь большого количества токсичных веществ и продуктов протеолиза, активацией кининовой системы.

Гемокоагуляционный шок характеризуется спутанностью сознания, заторможенностью больных (возможна полная потеря сознания), катастрофическим падением артериального давления. Больные бледны, кожа «мраморная», покрыта холодным потом, отмечается акроцианоз, кисти и стопы холодные на ощупь. При исследовании сердечно-сосудистой системы определяются нитевидный, часто аритмичный пульс, глухость сердечных тонов, тахикардия.

Указанная клиническая симптоматика шока в гиперкоагуляционной фазе может сочетаться с проявлениями тромбоза венозных и артериальных сосудов различных локализаций. У больных может развиваться клиническая картина тромбоза легочной артерии, почечной, селезеночной, мезентериальной и других артерий. Возможны тромбозы вен. Иногда трудно пунктировать вену, так как кровь быстро свертывается.

Образование микротромбов в микроциркуляторном русле обуславливает симптоматику поражения внутренних органов при ДВС в гиперкоагуляционной фазе.

Поражение органов дыхания наблюдается у 68–79% больных и проявляется развитием острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома. У больных появляются выраженная одышка, кашель с примесью крови. При аускультации легких обнаруживаются крепитация и мелкопузырчатые хрипы, преимущественно

в нижних отделах, иногда — рассеянные сухие хрипы. На рентгенограммах легких выявляются усиление легочного рисунка и тонкосетчатая ячеистость.

Поражение почек наблюдается у 66-70% больных и проявляется клинической картиной острой почечной недостаточности. Больных беспокоят выраженные боли в поясничной области, значительно уменьшается количество выделяемой мочи (может быстро развиваться олигоанурия). В моче определяются белок, цилиндры, эритроциты, в крови значительно повышается содержание мочевины, креатинина, что является отражением почечной недостаточности.

Поражение печени диагностируется у 50% больных и проявляется болями в области правого подреберья, ощущением горечи и металлического привкуса во рту, исчезновением аппетита, бледно-желтушной окраской и зудом кожи, увеличением размеров печени, потемнением цвета мочи. Характерными биохимическими признаками поражения печени являются **гипербилирубинемия** с увеличением концентрации в крови неконъюгированного и конъюгированного билирубина с выраженным преобладанием последнего; повышение активности аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, фруктозо-1-фосфатальдолазы, γ -глутамилтранспептидазы и других ферментов, отражающих функцию печени. При поражении печени развивается тяжелая печеночная недостаточность, при этом появляются печеночный запах изо рта и симптомы печеночной энцефалопатии (спутанное сознание, бред, галлюцинации, возбуждение, «хлопающий тремор»). Крайне тяжелое поражение печени может привести к развитию полной печеночной комы.

В некоторых случаях возможно развитие острого тромбоза печеночной или воротной вены. Острый тромбоз воротной вены проявляется сильными болями в животе, кровавой рвотой, быстрым развитием асцита, (иногда **геморрагического**), при этом размеры печени остаются нормальными.

При остром тромбозе печеночных вен внезапно появляется интенсивная боль в эпигастрии и правом подреберье, рвота (часто кровавая), быстро увеличивается печень и развивается асцит, у $1/2$ больных появляется желтуха. В диагностике тромбоза portalной и печеночных вен значительную помощь оказывает УЗИ печени — выявляется увеличение диаметра этих вен.

Поражение микроциркуляторного русла миокарда проявляется одышкой, сердцебиениями, аритмиями, расширением границ сердца (преимущественно влево), глухостью сердечных тонов, нередко ритмом галопа, диффузными изменениями миокарда по данным ЭКГ (снижение амплитуды зубца Т, опущение интервала ST в нескольких грудных отведениях). Наиболее тяжелое поражение микроциркуляторного русла миокарда приводит к развитию клинической картины левожелудочковой недостаточности.

Поражение надпочечников. Развитие микротромбозов в микроциркуляторном русле надпочечников приводит к острой **надпочечниковой недостаточности**. Она проявляется резчайшей слабостью, адинамией

(вплоть до развития состояния протрации), тошнотой, рвотой (нередко с примесью крови), болями в животе разлитого характера, частым, жидким стулом (часто с примесью крови), катастрофическим падением артериального давления, нитевидным пульсом. Кожа больных бледна (пигментация не успевает развиться), иногда с цианотичным оттенком, покрыта холодным потом; черты лица заострены, глаза запавшие, язык и губы сухие. При пальпации живота может определяться напряжение брюшной стенки. Весьма характерны лабораторные данные: снижение уровня глюкозы, натрия и хлора в крови, уровень *калия*, напротив, повышен.

Особенно тяжелая **надпочечниковая** недостаточность развивается у больных с ДВС на фоне **менингококкового сепсиса** (синдром Уотерхауса-Фридериксена — **тромбгеморрагический некроз надпочечников** с картиной острой **надпочечниковой** недостаточности при менингококковом сепсисе у детей).

Поражение надпочечников резко утяжеляет течение **гемокоагуляционного шока** и часто приводит к летальному исходу.

Поражение желудочно-кишечного тракта нередко наблюдается при ДВС-синдроме и часто протекает тяжело. Характерны выраженные дистрофические изменения слизистой оболочки **12-перстной кишки** и желудка, **микротромбирование** и стаз в их сосудах, множественные эрозии и геморагии. Возможно развитие стрессовых язв. Вследствие указанных изменений появляются боли в эпигастрии, усиливающиеся после еды, рвота (часто кровавая), изжога, отрыжка кислым.

У некоторых больных развиваются **мезентериальные** тромбозы, ведущие к инфарктам кишечника.

Поражение центральной нервной системы в гиперкоагуляционной фазе обусловлено тромбозами в **микроциркуляторном русле**, что проявляется головной болью, головокружением, спутанностью сознания, симптомами раздражения мозговых оболочек, различными очаговыми симптомами. Возможно развитие типичной клинической симптоматики тромбозов сосудов мозга. При этом может наблюдаться психомоторное возбуждение, затем потеря сознания, судороги, парезы, параличи вследствие **ишемического инсульта**.

II фаза (промежуточная)

В этой фазе продолжает сохраняться и доминировать клиническая симптоматика, характерная для гиперкоагуляционной фазы. Однако в лабораторных тестах, отражающих состояние системы гемостаза, и в клинической симптоматике появляются признаки **гипокоагуляции**. Эта фаза обычно быстро переходит в III фазу.

III фаза (гипокоагуляции и активации фибринолиза)

В этой фазе ДВС-синдрома развиваются **коагулопатия** и **тромбоцитопения** потребления, резко активизируется фибринолиз, что в итоге приводит к развитию тяжелого геморрагического синдрома. На коже появляются **петехии**, нередко обширные кровоизлияния, **экхимозы**, гемато-

мы, характерны кровотечения в местах венепункций, подкожных инъекций. Характерны выраженные локальные кровотечения в тканях и органах, которые подверглись хирургическим вмешательствам, травмам

Тяжелые нарушения в системе гемостаза вызывают кровотечения носовые, десневые, желудочно-кишечные, почечные, маточные. Могут развиваться тяжелые **внутричерепные** кровоизлияния, субарахноидальные кровотечения, кровоизлияния в перикард, полость плевры, брюшину.

IV фаза (восстановительная)

Успешное лечение ДВС может привести к полному купированию симптоматики и восстановлению функционального состояния пораженных органов. Однако, к сожалению, нередко наблюдается тяжелое течение ДВС-синдрома, при котором возможны значительные нарушения функций пораженных органов с неполным или незначительным их восстановлением или даже летальным исходом.

Следует подчеркнуть, что изложенная стадийность развития ДВС-синдрома не всегда ярко выражена. Очень часто I фаза (гиперкоагуляционная) непродолжительна и быстро переходит в III (гипокоагуляционную) фазу, когда на первый план выступают тяжелые геморрагические проявления. II фаза распознается преимущественно лабораторно.

Клиническая картина подострого течения ДВС-синдрома

Подострое течение ДВС-синдрома характеризуется развитием клинической симптоматики в течение нескольких дней (до трех недель). Клиническая картина при подостром течении ДВС в целом аналогична таковой при остром ДВС-синдроме, однако несколько менее выражена и приводит к меньшим негативным последствиям для организма. Преобладают нарушения микроциркуляции и дисфункция внутренних органов (легких, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, головного мозга).

Клиническая картина хронического ДВС-синдрома

Хроническое течение ДВС продолжается месяцы и годы. Характерной особенностью хронической формы ДВС является то, что при обострении основного заболевания, а также с нарастанием его тяжести, усиливается симптоматика ДВС. Развивается геморрагический синдром (необильные носовые, десневые, желудочно-кишечные, маточные кровотечения, кожные геморрагические сыпи), **тромботические явления, микроциркуляторные нарушения**. Обострение симптоматики ДВС в свою очередь значительно ухудшает течение основного заболевания, в пораженных органах и тканях развиваются склеротические изменения, в дальнейшем значительно снижается их функциональная способность. Клиническая картина хронической формы ДВС часто протекает под видом неспецифических воспалительных заболеваний отдельных органов, развиваются своеобразные маски хронического нефрита, гепатита, панкреатита, частые рецидивы пневмонии (под видом **неоднократ-**

но повторяющихся пневмоний могут скрываться рецидивирующие тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии).

Обострения ДВС-синдрома могут вызывать также обострение ишемической болезни сердца.

В диагностике хронической формы ДВС помогает обнаружение в крови маркеров (см. далее раздел «Лабораторная диагностика ДВС»).

Клиническая картина рецидивирующего ДВС-синдрома

Рецидивирующий ДВС имеет длительное многолетнее течение с частыми обострениями, рецидивами с последующим наступлением ремиссии. В периоде обострения основного заболевания наблюдается также обострение (рецидив) ДВС, что проявляется гиперкоагуляцией, **тромботическими** симптомами, **микроциркуляторными** нарушениями и расстройствами функции органов. Однако нередко в периоде обострения заболевания может доминировать геморрагический синдром (носовые, десневые кровотечения, геморрагическая сыпь, «синяки» на коже), который исчезает в периоде ремиссии. При частых рецидивах ДВС постепенно развиваются значительные дистрофические изменения в органах и тканях, что приводит к нарушению их функций.

Латентное течение ДВС-синдрома

Клинически латентное течение ДВС ничем не проявляется. Наблюдается только симптоматика основного заболевания. Обнаружить ДВС можно лишь при лабораторном обследовании больного (см. раздел «Лабораторная диагностика ДВС»).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для диагностики ДВС применяется ряд лабораторных тестов, которые наряду с клинической симптоматикой позволяют быстрее и точнее распознать этот синдром. Лабораторные методы диагностики нарушений гемостаза приведены в гл. «Геморрагические диатезы» (раздел «Физиологические основы гемостаза»).

Изменение показателей тестов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Определение резистентности (ломкости) капилляров

Производится с помощью манжеточной пробы. При ДВС резистентность капилляров нарушается вследствие снижения количества тромбоцитов в крови (**тромбоцитопения** потребления) и в результате некоторой полноценности сохранившихся в кровеносном русле тромбоцитов. Эти изменения сопровождаются нарушением **ангиотрофической** функции тромбоцитов. Отражением снижения **ангиотрофической** функции тромбоцитов является резко положительная манжеточная проба: количество **петехий**, как правило, превышает 30. Кроме

того, размер кровоизлияний всегда превышает 1 мм, иногда кровоизлияния весьма значительные.

Определение количества тромбоцитов

В **гиперкоагуляционной** фазе может отмечаться увеличенное или нормальное количество тромбоцитов в периферической крови, в **гипокоагуляционной** фазе — **тромбоцитопения** вследствие потребления тромбоцитов. Иногда при ДВС наблюдается увеличение размеров тромбоцитов (**макроформы тромбоцитов**).

Определение агрегационной функции тромбоцитов

Исследование агрегации тромбоцитов с помощью **агрегометра** с добавлением индукторов агрегации выявляет изменение агрегационной функции тромбоцитов в зависимости от стадии **ДВС-синдрома**. В I (**гиперкоагуляционной**) и II (**промежуточной**) стадиях **агрегационная** функция тромбоцитов значительно повышена, в **гипокоагуляционной** фазе — снижена. Аналогично ведет себя и спонтанная агрегация тромбоцитов.

Определение тромбоцитарного фактора 4 в плазме и реакция освобождения его в процессе агрегации тромбоцитов

Тромбоцитарный фактор 4 — компонент α -гранул тромбоцитов, обладающий антигепариновой активностью. В процессе адгезии и агрегации тромбоцитов он высвобождается из них, и уровень его в плазме возрастает. Повышение содержания тромбоцитарного фактора 4 в плазме крови чрезвычайно характерно для гиперкоагуляционной фазы ДВС.

В норме активность свободного плазменного тромбоцитарного фактора колеблется от 0 до 5 с, у больных с ДВС этот показатель значительно увеличивается в гиперкоагуляционной фазе.

Определение содержания фактора фон Виллебранда в плазме

При ДВС-синдроме активность фактора фон Виллебранда вариабельна, чаще отмечается повышение в гиперкоагуляционной и снижение — в гипокоагуляционной фазе.

Определение ретракции кровяного сгустка

При развитии **тромбоцитопении** потребления в гипокоагуляционной фазе наблюдается недостаточная ретракция кровяного сгустка.

Изменение показателей, характеризующих коагуляционный гемостаз

Определение времени свертывания крови

Этот показатель выявляет наиболее грубые нарушения в системе свертывания крови. При ДВС вначале обнаруживается укорочение времени свертывания крови (в фазе **гиперкоагуляции**), а затем в течение длительного времени (в фазе **гипокоагуляции**) наблюдается значительное удлинение времени свертывания крови. Обусловлено это дефицитом **коагули-**

рующих факторов, прежде всего тех, которые участвуют во внутреннем механизме образования протромбиназы (XII, XI, IX, VIII), а также дефицитом фибриногена. В. Г. Лычев (1998) указывает, что определение времени свертывания крови выявляет наиболее тяжелые формы гипокоагуляции, поскольку при содержании факторов VIII, IX и других выше 4% от нормы этот показатель обычно остается еще нормальным.

Определение активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени

Этот показатель отражает состояние внутреннего пути активации фактора X. Активированное частичное тромбопластиновое время значительно удлинится при дефиците почти всех факторов свертывания, кроме VII, и при избытке в крови антикоагулянтов.

При ДВС в гипокоагуляционной фазе активированное парциальное тромбопластиновое время значительно укорачивается, в гипокоагуляционной — удлинится.

Определение протромбинового времени

В гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома наблюдается укорочение протромбинового времени, в гипокоагуляционной фазе — значительное удлинение. При одновременном удлинении протромбинового и тромбинового времени можно предполагать накопление в крови большого количества продуктов фибринолиза, гипо- или дисфибриногемии, присутствие гепарина.

О дефиците протромбина и/или фибриногена может также свидетельствовать удлинение эхитоксового времени (эхитоксовый тест). В этом тесте к исследуемой плазме, бедной тромбоцитами, добавляют яд змеи эфы многочешуйчатой. Добавление к плазме яда эфы вызывает свертывание вследствие прямой активации протромбина с образованием аномального тромбина Et, который не чувствителен к гепарину, анти-тромбину III. Время свертывания в эхитоксовом тесте зависит от содержания в плазме протромбина и фибриногена.

Удлинение эхитоксового времени свидетельствует о дефиците протромбина или фибриногена. Увеличение эхитоксового времени при нормальном тромбиновом времени и нормальном содержании фибриногена указывает на дефицит протромбина.

Укорочение эхитоксового времени наблюдается в гиперкоагуляционной фазе ДВС и указывает на высокое содержание в крови активированных форм протромбина, образующихся при превращении протромбина в тромбин.

Определение тромбинового времени

В фазе гиперкоагуляции тромбиновое время укорачивается.

В фазе гипокоагуляции ДВС-синдрома тромбиновое время значительно удлинится, что обусловлено гипофибриногемией и избытком в плазме продуктов деградации фибрина, обладающих антитромбиновым действием.

Определение содержания фибриногена в крови

В гиперкоагуляционной фазе острого и при компенсированных формах хронического ДВС-синдрома отмечается повышение уровня фибриногена в крови, в гипокоагуляционной фазе содержание фибриногена резко падает вплоть до полного его отсутствия.

Определение активности других факторов свертывания крови

При ДВС в гипокоагуляционной фазе отмечается снижение в плазме крови активности факторов свертывания VII, VIII, V, IX, X, XIII, XII.

В фазе гиперкоагуляции активность этих факторов значительно возрастает.

Изменение первичных физиологических антикоагулянтов

Как указывалось ранее, важнейшим физиологическим (первичным) антикоагулянтом является антитромбин III — плазменный кофактор гепарина. Большая роль в антикоагулянтной системе принадлежит также протеинам C и S.

Определение активности антитромбина III

Антитромбину III принадлежит около 80% всей антикоагулянтной активности плазмы. При ДВС наблюдается значительное снижение активности антитромбина-III в любой фазе синдрома. Диагностически значимым является снижение активности антитромбина-III ниже 70–75%.

Определение активности протеинов C и S

При острой и подострой формах и в меньшей степени при хронической форме ДВС обычно наблюдается истощение основных антикоагулянтов — антитромбина-III и протеинов C и S.

Изменение показателей фибринолитической системы

При ДВС происходит активация фибринолитической системы, это особенно выражено при остром течении ДВС-синдрома. В гиперкоагуляционной фазе активность фибринолитической системы обычно еще нормальная или даже несколько снижена, но в последующих стадиях фибринолиз активируется, о чем свидетельствуют высокий уровень плазминогена и плазмина в крови, укорочение времени эуглобулинового лизиса, снижение в крови уровня ингибитора активатора плазминогена.

Определение маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Маркерами диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови принято считать продукты деградации фибрина (фибриногена), D-D-димеры (образуются при расщеплении фибрина), растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибринопептид А. Количество этих веществ в крови значительно повышается на всех стадиях ДВС-синд-

рома, особенно при остром и подостром течении. При хроническом ДВС в крови также повышено содержание названных маркеров, но это **повышение** более умеренное.

Приведенные в этом разделе изменения лабораторных данных наиболее характерны для острого и **подострого ДВС-синдрома**, при этом можно даже установить характерные особенности изменений показателей в зависимости от фазы острого ДВС (табл. 50). Диагностика ДВС-синдрома должна осуществляться на основании клинической картины заболевания и учета изменений совокупности параметров **коагулограммы**. Большое значение имеет определение в крови маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания — продуктов деградации фибрина (фибриногена), D-D-димеров, растворимых фибрин-мономерных комплексов. Эти маркеры присутствуют в крови в **повышенном** количестве на всех стадиях ДВС. Также характерно снижение активности **антитромбина-III**.

В табл. 51 приводятся наиболее характерные признаки **гиперкоагуляционной** и **гипокоагуляционной** фаз, острого ДВС-синдрома (С. А. Васильев, А. И. Воробьев, В. М. Городецкий, 1999).

С. А. Васильев, А. И. Воробьев, В. М. Городецкий (1999) предложили протокол диагностики острого ДВС-синдрома.

Предварительный диагноз острого ДВС основывается на анализе данных анамнеза заболевания, клинической картины и **физикального** осмотра. При этом первичная диагностика ДВС-синдрома (особенно в **гипокоагуляционной** фазе) должна осуществляться быстро, в течение нескольких минут в связи с большой опасностью острого ДВС для жизни больных.

Окончательный диагноз острого ДВС-синдрома и фаз его развития основывается на клинических и лабораторных данных (см. табл. 50 и 51). Рекомендуется учитывать:

- нозологические формы заболеваний, при которых всегда или почти всегда развивается острый **ДВС-синдром**: онкологические заболевания, острый **промиелоцитарный** лейкоз, «септический аборт», эмболия околоплодными водами, сепсис, шок;
- наличие клинических и лабораторных признаков полиорганной недостаточности или геморрагического синдрома **гематомно-петехиального** типа;
- результаты следующих основных тестов: время свертывания крови, активированное частичное **тромбопластиновое** время, **протромбиновый** индекс, **тромбиновое** время, содержание в плазме фибриногена, антитромбина III, протеина С, активность фибринолиза, содержание в крови D-D-димеров, растворимых комплексов фибрин-мономеров, количество тромбоцитов в периферической крови и **агрегационная** функция тромбоцитов.

Вероятность развития ДВС по данным **лабораторных** исследований представлена в табл. 52.

Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) определяются с помощью **паракоагуляционных** тестов. Эти тесты основаны на

Табл. 50. Показатели гемостаза при различных гемостазиологических стадиях синдрома ДВС (по Е. П. Иванову, Н. С. Ивановой, 1987)

Исследуемый показатель	Норма	Гемостазиологическая стадия ДВС			
		I	II	III	IV
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150–450	300	≥ 150	< 100	> 200
Время свертывания крови, мин	5–10	4	10	> 12 –20	7–10
Каолин-кефалиновое время, с	45–50	40	50	> 60	45
Аутокоагулограмма на 10-й мин, с	9–11	7–9	10–12	15–20	9–12
Протромбиновое время, с	15–20	17	20	> 22	15–22
Фибриноген, г/л	2–3.5	3	2–3	1.5	3–6
Тромбиновое время, с	25–30	28	31	> 35	25
Антитромбин III, %	80–120	80–90	75–80	30–60	70–100
β -Нафтоловая проба, л/л	0.05–0.08	0.12–0.2	0.1–0.15	0.08–0.15	0.09–0.12
Этаноловая проба	Отриц.	+	++	+-	-
Протаминавая проба	Отриц.	++	+	+-	+-
ПДФ (х, у), клампинг-тест, мкг/мл	< 2	≥ 20	215	≥ 10	≥ 15
ПДФ (Е, D), латекс-тест, мкг/мл	< 2	> 10	≥ 20	220	210
Спонтанный фибринолиз, %	10–20	225	< 10	≥ 40	2–15
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	150–240	≤ 150	≤ 100	$\leq 100, > 200$	200–500
Ретракция, %	60–75	80	75	< 50	≥ 60
Гемостатические свойства сгустка	Н	$\geq Н$	$\geq Н$	$< Н$ или не образуется	Не образуется
Повреждение эритроцитов (наличие обломков эритроцитов)	Нет	Единичные	Единичные	2 в поле зрения	Единичные

Примечание: ПДФ — продукты деградации фибрина; Н — норма. Стадии ДВС: I — гиперкоагуляционно-тромбоцитопатическая; II — гиперкоагуляционная или гипер-гипокоагуляционная (коагулопатия потребления первой степени) с прогрессирующей тромбоцитопенией и тромбоцитопатией, III — гипокоагуляционная (гипопротромбиназемия, тромбинемия, гипофибриногенемия или афибриногенемия, гиперфибринолиз или без него (коагулопатия потребления второй степени), тромбоцитопения, вазопатия); IV — нормо-гипер-гипокоагуляционная или нормокоагуляционная.

Табл. 51. Характерные признаки гипер- и гипокоагуляционной фаз острого ДВС-синдрома

Фаза	Характерные признаки
Гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома	Укорочение АЧТВ, протромбинового времени; гиперактивность тромбоцитов. Лабораторные признаки: потребление, снижение содержания тромбоцитов, факторов свертывания, фибронектина, АТ III, протеина С. Кровь при заборе сворачивается в игле. Клинические признаки : тромбозы, органная недостаточность
Гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома	Удлинение АЧТВ, протромбинового времени; пониженная активность тромбоцитов. Лабораторные признаки: потребление: снижение содержания тромбоцитов, факторов свертывания, фибронектина, АТ III, протеина С. Резкое повышение уровня ПДФ, D-D-димеров. Клинические признаки : кровоточивость, органная недостаточность

Примечание: АТ III — антитромбин III.

Табл. 52. Вероятность развития ДВС по данным лабораторных исследований (В. Г. Лычев, 1998)

Набор тестов с характерными сдвигами	Вероятность развития ДВС, %
Тромбоцитопения + повышение уровня продуктов деградации фибриногена (фибрина) и РФМК	97,5
Повышение содержания в плазме пластиночного фактора 4 + повышение содержания в крови продуктов деградации фибриногена (фибрина) и РФМК	97,5
Разнонаправленные сдвиги коагуляционных тестов (или гипокоагуляция) + повышение продуктов деградации фибрина (фибриногена) и РФМК	97,5
Разнонаправленные сдвиги коагуляционных тестов (или гипокоагуляция) + Тромбоцитопения + повышение пластиночного фактора-4	99,0
Повышение РФМК и продуктов деградации фибрина (фибриногена) + гипофибриногенемия + снижение уровня антитромбина-III	97,5
Тромбоцитопения + повышение РФМК и продуктов деградации фибриногена (фибрина) + снижение антитромбина-III	95,0
Глубокая гипокоагуляция + Тромбоцитопения + повышение уровня продуктов деградации фибрина (фибриногена). Эти нарушения характерны для тяжелого декомпенсированного ДВС-синдрома остро протекающего. Обнаруживается также значительное повреждение эритроцитов	98,0

Примечание РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы.

феномене паракоагуляции — осаждении продуктов расслоения фибриногенового пула — РФМК, образующихся в процессе протеолитической деградации молекул фибриногена/фибрина под действием тромбина и плазмина.

Учитывая большую важность РФМК и продуктов деградации фибриногена в диагностике ДВС-синдрома, приводим одну из простых методик их определения (паракоагуляционный этаноловый тест).

Этаноловый тест Godal и соавт. (1971) в модификации В. Г. Лычева (1975)

Принцип теста. Появление желеобразной массы (сгустка) в плазме при добавлении 50% раствора этанола говорит о наличии в ней комплексов фибрин-мономеров с продуктами деградации фибриногена. Для предупреждения образования таких комплексов после взятия крови из вены в стабилизатор добавляется ингибитор фибринолиза — аминокaproновая кислота.

Реактивы:

- 3.8% раствор натрия цитрат;
- 0.1 М раствор аминокaproновой кислоты;
- 50% этанол (точность концентрации проверяется спиртометром), этанол разводится дистиллированной водой;
- цитратно-аминокaproновая смесь: 325 мг сухой аминокaproновой кислоты растворяют в 25 мл 3.8% раствора натрия цитрата.

Ход определения. Кровь берут из вены силиконизированной иглой (без наложения жгута), первые 1–2 мл ее не используют, остальную часть собирают в помещенную на измельченный лед силиконизированную пробирку, содержащую охлажденную цитратно-аминокaproновую смесь (9:1). Смешанную со стабилизатором кровь центрифугируют при 2–4° С в течение 5 мин при 1500 об/мин, плазму отсасывают.

Богатую тромбоцитами плазму (0.4 мл) переносят в другую силиконизированную пробирку (охлажденную) и добавляют к ней 0.15 мл 50% раствора этанола, пробирку встряхивают и включают секундомер. Через 10 мин (при комнатной температуре или при 4–8°С) определяют, появился ли в плазме желеобразный сгусток.

Появление желеобразного сгустка в плазме говорит о наличии в ней комплексов фибрин-мономеров с продуктами деградации фибриногена и, следовательно, указывает на ДВС. Результат читается только через 10 мин, более позднее образование сгустка не учитывается.

У здоровых людей этаноловый тест отрицательный.

ДИАГНОЗ

В. Г. Лычев (1993, 1998) разработал алгоритм диагностики ДВС-синдрома, в соответствии с которым все признаки группируются в 3 класса: свидетельства класса А (исходная клиническая ситуация, пусковые факторы или базисная патология); свидетельства класса В (наиболее типичные для ДВС симптомы и клинические проявления); свидетельства класса С (лабораторные проявления ДВС).

Внутри каждого класса признаки, симптомы оцениваются на основании системы экспертных оценок, в основу которой положены пра-

Табл. 53. Свидетельства класса А при ДВС-синдроме (В.Г.Лычев, 1998)

№ группы	Исходная клиническая ситуация	Мера доверия (МД)
1	все виды шока II-III ст. - тяжелый гемолитико-уремический синдром - сепсис - острый внутрисосудистый гемолиз - массивная ТЭЛА - острая печеночно-почечная недостаточность - обширный краш-синдром - ожоги II-III ст. (площадь > 35%) - эмболия околоплодными водами - острый промиелоцитарный лейкоз - тяжелая интоксикация змеиными ядами - массивные деструкции органов	0.95
2	эклампсия - некоторые виды другой акушерской патологии - геморрагический панкреонекроз - гангрена и стафилококковая деструкция легких - легочный дистресс-синдром новорожденных некротизирующая лекарственная пурпура - интенсивный гемолиз - интенсивно развивающаяся сердечная и сердечно-легочная недостаточность - тяжелые формы лучевой и цитостатической болезни	0.8
3	гемобластозы - злокачественные опухоли - травматические операции, особенно на паренхиматозных и железистых органах - переломы трубчатых костей и политравмы - ожоги и отморожения II-III ст. (площадь < 35%) - преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода - пузырный занос - инфекционно-токсические заболевания - системные васкулиты - крупноочаговый инфаркт миокарда (без тяжелого кардиогенного шока) - застойная сердечная недостаточность - синдром Казабаха-Меррита	0.7
4	Другие патологические процессы, не включенные в группы 1-3, но при сочетании двух или трех из них МД в 4-й группе может возрастать	0.30-0.50

вила взвешенных свидетельств с уточнением мер доверия (МД) в соответствии с уравнением Шортлиффа (мера доверия устанавливается экспертным путем в интервале от 0 до 1).

Свидетельства класса А подразделяются по показателям МД на 4 группы (табл. 53).

Свидетельства класса В представлены в табл. 54.

Свидетельства класса С (лабораторные) представлены в табл. 55.

После последовательного анализа свидетельств класса А, В и С производится суммарная оценка всех признаков (мер доверия) и вычисляется общая мера доверия (МД общ.), которая и будет отражать вероятность развития ДВС.

Табл. 54. Свидетельства класса В при ДВС-синдроме
(В. Г. Лычев, 1998)

Клинические признаки	Мера доверия (МД)
Острая дыхательная, почечная или надпочечниковая недостаточность	0.60
Комбинированная недостаточность двух или более перечисленных выше органов	0.95
Локальная кровотоочивость	0.40
Множественные геморагии различной локализации	0.72
Локальный тромбоз или инфаркт	0.35
Сочетание тромбоза (инфаркта) с кровотоочивостью	0.90
Коллапс	0.55
Шок затяжной, рецидивирующий, с геморагиями	0.95
Другие симптомы	0.20
Отсутствие клинических признаков	0.10

Табл. 55. Свидетельства класса С (лабораторные) при ДВС-синдроме
(В. Г. Лычев, 1998)

Лабораторные тесты	Мера доверия (МД)
Количество тромбоцитов в крови $< 130 \times 10^9/\text{л}$ или $> 450 \times 10^9/\text{л}$	0.50
Гипо- или гиперкоагуляция (протромбиновое время > 20 с или < 14 с, тромбиновое время > 16 с или < 14 с, АЧТВ > 45 с или < 35 с)	0.85
Разнонаправленность показаний коагуляционных тестов (протромбинового, тромбинового времени, АЧТВ)	0.85
Несвертываемость крови при постановке теста Ли-Уайта	0.95
Повышение содержания в плазме растворимых фибрино-мономерных комплексов и продуктов деградации фибрина	0.78
Снижение уровня антитромбина III в крови ниже 70%	0.50
Повышение в плазме содержания пластиночного фактора 4 или β -тромбоглобулина (лабилизация тромбоцитов)	0.70
Повреждение эритроцитов (обнаружение в крови легкой фракции эритроцитов в растворе верографина)	0.80

Расчет (МД общ.) производится по формулам (В. Г. Лычев, 1998):

$$\text{Сумма свидетельств А и В (или } X_0) = \text{МД(А)} + \text{МД(В)} \times (1 - \text{МД(А)})$$

$$\text{МД}_{\text{общ}} = X_0 + (1 - X_0) \times \text{МД(С)}$$

Чем выше величина МДобщ, тем вероятнее развитие ДВС-синдрома.

Таким образом, для постановки диагноза ДВС-синдрома необходимо учитывать характер основного заболевания; клинические проявления **тромбогеморрагического синдрома** (тромбозы в системе микроциркуляции с полиорганной недостаточностью, геморрагии различной выраженности и локализации); лабораторные показатели, характеризующие систему гемостаза: количество тромбоцитов в периферической крови, агрегационную функцию тромбоцитов, время свертывания крови, протромбиновое и тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, содержание в крови фибриногена, продуктов деградации фибрина/фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, антитромбина III, фибринолитическую активность крови.

ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Тромбофилические состояния — гетерогенная группа заболеваний и синдромов, характеризующихся повышенной свертываемостью крови и высоким риском развития **тромбоэмболических** осложнений.

Различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные) **тромбофилии**.

ПЕРВИЧНЫЕ (НАСЛЕДСТВЕННЫЕ) ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Rodgers (1999) классифицирует наследственные **тромбофилические** (гиперкоагуляционные) состояния следующим образом (табл. 56).

Дефицит протеина С

Протеин С является **витамин-К-зависимым антикоагулянтным** белком плазмы, синтезируемым печенью.

Активация протеина С происходит под влиянием комплекса **тромбомодулин-тромбин**. Медленная активация протеина С может происходить под влиянием лишь одного тромбина, но тромбин в комплексе с **тромбомодулином** ускоряет процесс активации протеина С приблизительно в 20 000 раз. Активированный протеин С в присутствии своего кофактора протеина S **ингибирует** свертывающие факторы Va и VIII, проявляя, таким образом, **антикоагулянтный** эффект. Активированный протеин С блокирует также выделение **эндотелиальными** клетками ингибитора активатора **плазминогена-3** и тем самым стимулирует лизис тромба.

Механизм **антикоагулянтного** действия протеина С представлен на рис. 24.

Синтез протеина С осуществляется в печени и контролируется одним геном, локализованным на хромосоме 2.

Недостаточность протеина С наследуется **аутосомно-доминантным** путем и бывает двух типов, при этом тип II подразделяется на IIa и IIb (табл. 57).

Тип I дефицита протеина С характеризуется значительным снижением его синтеза (количественный дефект), о чем свидетельствует и снижение функциональной активности и снижение содержания в крови антигена протеина С.

При II типе имеется качественный дефект (снижение функциональной активности протеина С). Количественный синтез протеина С не нарушен, о чем свидетельствует нормальное содержание в крови его антигена.

При I типе дефицита протеина С в его гене наблюдаются **миссенс-мутации**, что приводит к преждевременному окончанию синтеза протеина С или нарушению формирования вторичной структуры его белковой молекулы с потерей ее стабильности.

Табл. 56. Наследственные *тромбофилические* (гиперкоагуляционные) состояния (Rodgers, 1999, с изм.)

Основные группы тромбофилий	Механизм тромбоза	Тип наследования	% по отношению ко всей группе
1. Дефицит или качественный дефект основных первичных хантикоагулянтов			
1.1. Дефицит протеина С	Недостаток активированного протеина С и нарушение инактивирования факторов Va и VIII	Аутосомно-доминантный	5-6
1.2. Дефицит протеина S	Нарушение инактивирования факторов свертывания Va и VIII	Аутосомно-доминантный	5-6
1.3. Резистентность фактора V к активированному протеину С	Неспособность активированного протеина С инактивировать фактор свертывания Va в связи с дефектом гена фактора Va	Аутосомно-доминантный	20-60
1.4. Дефицит тромбомодулина	Нарушение активации протеина С	Аутосомно-доминантный	5
1.5. Дефицит АТ-III	Нарушение ингибирования тромбина, факторов Xa, IXa, XIa и XII	Аутосомно-доминантный	1-2
1.6. Дефицит кофактора гепарина II	Нарушение ингибирования тромбина	Аутосомно-доминантный	< 1
2. Нарушение коагулирующих зимогенов			
2.1. Мутация протромбина	Повышен уровень протромбина	Аутосомно-доминантный	5-10
3. Снижение интенсивности лизиса тромба			
3.1. Дисфибриногенемия	Патологическая резистентность фибрина к фибринолизу	Аутосомно-доминантный	1-2
3.2. Дефицит плазминогена	Нарушение продукции плазминогена	Аутосомно-доминантный (количественный дефект), аутосомно-рецессивный (качественный дефект) плазминогена	1-2
3.3. Дефицит тканевого активатора плазминогена	Нарушение активации плазминогена	Аутосомно-доминантный	?
3.4. Чрезмерная активность ингибитора плазминогена-1	Блокирование (нейтрализация) тканевого активатора плазминогена	Аутосомно-доминантный	?
4. Метаболический дефект			
4.1. Гомоцистеинемия (гомоцистеинурия)	Цитотоксическое повреждение эндотелиальных клеток и резкое усиление сосудистых гемостатических механизмов	Аутосомно-рецессивный	1 случай на 335 000 новорожденных

Табл. 57. Классификация типов врожденного дефицита протеина С

Типы дефицита протеина С	Функциональная активность протеина С	Содержание в плазме антигена протеина С
Тип I	снижена	Снижено
Тип IIa	Снижена	Нормальное
Тип IIb	Нормальная или снижена (нормальная при определении активности протеина С с использованием хромогенного субстрата и снижена при использовании коагулометрического метода)	Нормальное

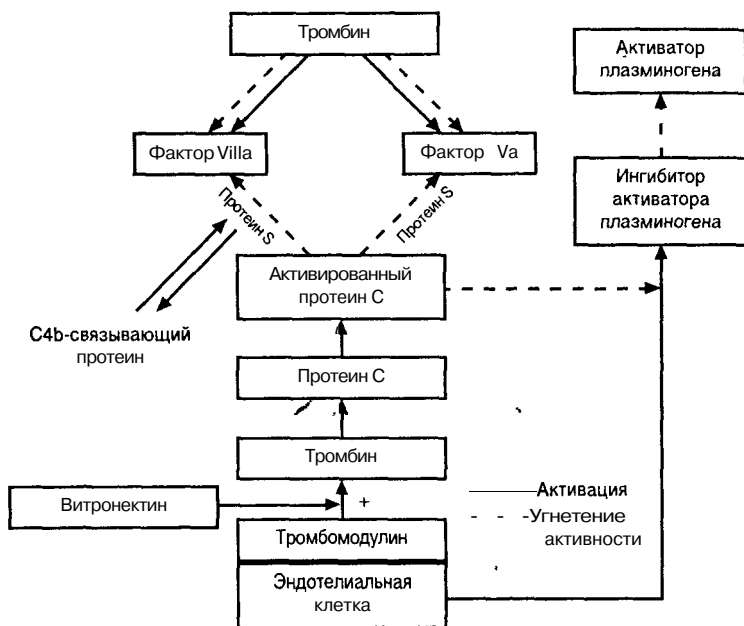


Рис. 24. Механизм антикоагулянтного действия протеина С. Тромбин активирует факторы V и VIII, но в высоких концентрациях ингибирует. Протеин С активируется комплексом тромбин + тромбомодулин. Активированный протеин С в присутствии своего кофактора протеина S расщепляет и инактивирует факторы Va и VIIIa, а также подавляет продукцию эндотелиальными клетками ингибитора активатора плазминогена, что усиливает действие активатора плазминогена и фибринолитическую активность.

При II типе дефицита протеина С наблюдаются точечные мутации гена, в настоящее время их идентифицировано около 16. Reitsma (1997) указывает, что при обоих типах дефицита протеина С известно свыше 160 различных аномалий в области гена, контролирующего его синтез.

Распространенность гетерозиготного дефицита протеина С составляет около 0,5% среди населения и 1–9% у больных с венозным тромбозом. У большинства гетерозиготных пациентов клиническая симптоматика тромбозов отсутствует. У гомозиготных пациентов дефицит протеина проявляется клинически.

Клиническая картина

С дефицитом протеина С ассоциированы три основных **клинических** состояния: тромбоэмболии у гетерозиготных взрослых, **неонатальная фульминантная пурпура** у гомозиготных новорожденных, **варфарин-индуцированные** некрозы кожи у гетерозиготных взрослых.

Доминирующим клиническим симптомом при дефиците протеина С у взрослых пациентов являются рецидивирующие венозные тромбозы, но нередко также наблюдаются и артериальные тромбоэмболии, в частности, тромбоэмболии легочной артерии. Описаны также церебральные тромбоэмболии. Приблизительно в 50% случаев рецидивирующие тромбоэмболии наблюдаются в возрасте старше 30 лет.

Неонатальная фульминантная пурпура наблюдается у гомозиготных новорожденных. При рождении у них развивается синдром ДВС, ассоциированный с интенсивным венозным или артериальным тромбозом и очень низким уровнем в плазме протеина С (ниже 5% от нормального уровня).

Варфарин-индуцированный некроз кожи является довольно необычным синдромом, который наблюдается у гетерозиготных пациентов с дефицитом протеина С. Большинство больных, страдающих этим синдромом, обычно принимают большие дозы непрямого антикоагулянта варфарина вне лечения гепарином. Механизм развития синдрома заключается в том, что большие дозы варфарина снижают уровень протеина С значительно быстрее, чем **витамины-К-зависимые прокоагулянтные** факторы, способствуя развитию **гиперкоагуляционного** статуса и тромбозов. При этом происходит тромбоз сосудов кожи с развитием некрозов кожи.

Лабораторные данные

Активность протеина С исследуется иммунологическими и функциональными методами. Нормальные показатели активности протеина С соответствуют 75–120%. У лиц с дефицитом протеина С показатели ниже указанной нормы. У лиц с дефицитом протеина С II типа необходимо использовать коагулометрический метод, так как иммунологические методы (**иммуноэлектрофоретический, иммуноферментный**) не выявляют качественного дефицита протеина С.

У больных с дефицитом протеина С может наблюдаться укорочение активированного частичного **тромбопластинного** времени.

Резистентность фактора V к активированному протеину С

Резистентность фактора V к активированному протеину С связана с дефектом гена фактора V, который расположен на хромосоме 1. В 1994 г. Bertina, Koeleman и Koster выявили точечную мутацию гена фактора V в 1691-й нуклеотидной позиции, что приводит к замене глютамина на аргинин в факторе V. Таким образом, образуется фактор V, резистентный к действию протеина С (фактор V Leiden Arg³⁰⁶ → Gln).

Этот генетический дефект наблюдается приблизительно у 5% жителей западной Европы и у 20–65% больных с необъяснимыми венозными тромбозами. В Бразилии дефектный фактор V Лейден выявляется у 2% жителей.

Мутации фактора V нехарактерны для жителей Африки и Америки, страдающих тромбозами.

Лица-гетерозиготы с резистентностью к протеину С имеют 7-кратный риск развития тромбозов по сравнению с лицами с нормальной чувствительностью фактора V к протеину С.

Резистентность фактора V к активированному протеину С является наиболее частой причиной повышенной предрасположенности к тромбозам.

Клиническая картина

Наиболее характерным клиническим проявлением резистентности фактора V к активированному протеину С являются рецидивирующие венозные тромбозы. В то же время артериальные тромбозы и тромбоэмболии не характерны.

Второй важнейшей особенностью заболевания являются выкидыши во II-м триместре беременности. Описана также неонатальная фульминантная пурпура у новорожденных с резистентностью фактора V к активированному протеину С, при этом дефицита протеинов С и S у новорожденных не было (Pire, Schmaier, Nichols, 1996).

У больных с резистентностью к активированному протеину С часто наблюдаются церебральные венозные тромбозы. Эта патология является также фактором риска развития инфаркта миокарда у молодых женщин.

Лабораторные данные

Для выявления резистентности фактора V к активированному протеину С определяют соотношение активированного частичного тромбопластинового времени плазмы пациента с добавлением и без добавления активированного протеина С:

АЧТВ пациента + активированный протеин С

АЧТВ пациента - активированный протеин С

Затем полученное соотношение сравнивают с аналогичным соотношением у здорового человека. Для больных с мутантным фактором V характерно увеличение активированного частичного тромбопласти-

нового времени, и указанное соотношение в 2 раза и больше превышает норму.

В последние годы с помощью анализа ДНК выявляются мутации в области гена фактора V.

Дефицит протеина S

Протеин S является **витамином-К-зависимым** протеином плазмы, способствующий проявлению **антикоагулянтной** активности протеина C. Таким образом, протеин S можно рассматривать как кофактор протеина C.

Протеин S образует комплекс с активированным протеином C, вследствие чего ускоряется и облегчается инактивация активных факторов V и VIII. Протеин S может также **ингибировать** активный фактор X (Heeb, Rosing, Bakker, 1994).

Протеин S циркулирует в крови в 2-х формах: в виде свободной функционально активной фракции, являющейся кофактором протеина C (около 50% всего протеина S) и неактивной фракции (около 50% всего протеина S).

Дефицит протеина S наследуется **аутосомно-доминантным** путем.

Синтез протеина S контролируется двумя гомологичными генами (α - и β -), которые расположены на хромосоме 3. При врожденном дефиците протеина S обнаружены большие делеции α -гена, но преобладающее количество генных дефектов — это точечные мутации (сейчас идентифицировано около 70 мутаций). Точечные мутации гена протеина S приводят к преждевременному окончанию синтеза или нарушению вторичной структуры белковой молекулы.

Различают следующие типы дефицита протеина S (Comp, 1990):

- тип I (общее количество протеина S составляет 50% нормального уровня; свободная фракция также представлена в плазме в количестве около 50% нормы);
- тип На (общее количество протеина S нормальное, уровень свободной фракции протеина S в плазме снижен);
- тип IIb (уровни общего и свободного протеина S в плазме крови нормальные, но резко снижена функциональная активность свободной фракции протеина S).

Таким образом, можно считать, что дефицит протеина S может быть количественным (снижение синтеза) и качественным (нарушение функциональной активности протеина S при нормальном количестве в плазме его активной фракции).

Клиническая картина

Характерной клинической особенностью различных форм дефицита протеина S являются частые, рецидивирующие венозные тромбозы различной локализации. Приблизительно у 25% больных с дефицитом протеина S наблюдаются артериальные тромбозы, в том числе тромбоз Церебральных артерий. Установлено также, что у новорожденных с дефицитом протеина S может развиваться **фульминантная** пурпура.

Лабораторные данные

Гетерозиготные пациенты с дефицитом протеина S имеют нормальные показатели протромбинового и активированного частичного тромбопластинного времени, у гомозиготных пациентов может наблюдаться уменьшение этих показателей.

Определение количества в плазме протеина S может производиться функциональными (коагулометрическими) и иммунологическими методами, как и протеина C. Иммунологические методы позволяют определить уровень в плазме свободной и общей фракции протеина C, содержание которых будет изменяться в зависимости от типа дефицита. Для измерения общего уровня протеина S используется также иммуноэлектрофорез или иммуноферментный анализ.

Дефицит тромбомодулина

В 1995 г. Ohlin и Marlar описали 45-летнего пациента с тромбозами, у которого были обнаружены мутации гена, контролирующего синтез тромбомодулина. Тромбомодулин — поверхностный белок эндотелиоцитов, который связывается с тромбином и ускоряет активацию тромбином протеина C. Кроме того, он активирует фактор свертывания V и тромбоциты.

При дефиците тромбомодулина отмечается повышенная склонность к венозным тромбозам. Рутинные лабораторные тесты для диагностики этого вида **тромбофилии** пока не разработаны. Ireland и соавт. (1997) описали мутацию гена тромбомодулина у больных инфарктом миокарда.

Дефицит антитромбина III

Антитромбин III — гликопротеин, синтезируемый **гепатоцитами** и являющийся важнейшим компонентом **противосвертывающей** системы. Он инактивирует тромбин и активированные факторы X, IX, XI, XII. Синтез антитромбина III контролируется геном, локализованным в хромосоме 1 (1q22–25). **Антикоагулянтная** активность антитромбина III резко возрастает в присутствии гепарина. Без гепарина инактивация тромбина антитромбином III происходит очень медленно. В то же время антитромбин III является плазменным кофактором гепарина, без антитромбина III гепарин почти не проявляет антикоагулянтного эффекта.

Дефицит антитромбина III наследуется **аутосомно-доминантно** и встречается у 0.2–0.4% населения или с частотой 1 случай на 600 человек (Tait, Walker, Perry, 1994), среди больных с тромбозами вен и тромбоэмболией легочной артерии дефицит антитромбина наблюдается в 5% случаев. Большинство людей с дефицитом антитромбина III являются гетерозиготами, и у них уровень антитромбина III в плазме составляет 40–70% нормальной величины. У гомозиготных пациентов уровень антитромбина III в плазме крови значительно ниже. Гомозиготные больные встречаются исключительно редко.

Различают 2 типа дефицита антитромбина III. При I типе снижен синтез антитромбина и соответственно наблюдается снижение его функции (количественный дефицит), что подтверждается иммунологическими и функциональными методами определения в плазме уровня антитромбина III. В основе развития I типа дефицита антитромбина III лежат делеции гена, кратковременные короткие вставки и единичные замены нуклеотидов.

II тип дефицита антитромбина III представляет качественный дефицит, т.е. количество антитромбина III в плазме крови нормальное, но функция его значительно снижена. При II типе дефицита антитромбина III имеются точечные мутации гена, вызывающие нарушение функции синтезируемого антитромбина III.

II тип дефицита антитромбина III подразделяется на 3 подтипа:

- 1-й подтип характеризуется аномальным активным центром антитромбина III;
- 2-й подтип имеет аномальные сайты связывания с гепарином;
- 3-й подтип характеризуется дефектом сайтов **ингибирования** гепарина и **протеазы**.

Клиническая картина

Дефицит антитромбина III приводит к недостаточному ингибированию тромбина, фактора Ха в плазме больного, что обуславливает развитие тромбоза вен и артерий.

Клиническая симптоматика заболевания начинается впервые проявляться обычно в возрасте 10–30 лет и характеризуется рецидивирующими венозными тромбозами вен верхних и нижних конечностей, тромбофлебитами, неоднократно повторяющимися **тромбоэмболиями** легочной артерии. Возможно **образование** тромбов в артериях и венах других локализаций.

Очень часто тромбозы провоцируются физическими травмами, хирургическими вмешательствами, беременностью, приемом гормональных контрацептивов, инфекцией. Однако при выраженном дефиците антитромбина III тромбозы различных локализаций развиваются и часто рецидивируют без провоцирующих факторов. При небольшом дефиците антитромбина III спонтанные тромбозы наблюдаются редко, но после внутривенных инъекций и у лиц пожилого возраста частота спонтанных венозных тромбозов нарастает.

У беременных женщин с дефицитом антитромбина III резко возрастает угроза гибели плода.

Лабораторные данные

Для выявления дефицита антитромбина III применяются функциональные и иммунологические методы. Функциональные методы более предпочтительны, так как позволяют выявить недостаточную активность антитромбина III при I и III-м типах. К функциональным методам относится метод определения прогрессивной активности антитромбина III и **гепарин-кофакторной** активности антитромбина III. Для

определения **гепарин-кофакторной** активности антитромбина III рекомендуются варианты с использованием **хромогенного** субстрата и **коагулометрический**. Особенно важен метод определения прогрессивной **активности** антитромбина III, так как он позволяет определить его уровень как в обычных условиях, так и при проведении **гепаринотерапии**. Суть метода заключается в том, что активность антитромбина III определяется по способности исследуемой плазмы **инактивировать** тромбин. Плазму вначале обрабатывают сорбентом гепарина, подвергают тепловой **дефибрикации** и смешивают со стандартным количеством тромбина. Затем после инкубации смеси определяют в ней остаточную свертывающую активность тромбина.

По уровню снижения активности тромбина в процентах от нормы судят об активности антитромбина III в исследуемой плазме.

Активность антитромбина III в норме составляет 85–115%. Подробное описание метода приводится в книге З. С. Баркагана и А. П. Момот «Основы диагностики нарушений гемостаза» (издательство «**Ньюдиамед-АО**», Москва, 1999).

Иммунологическими методами определения активности антитромбина III являются иммуноэлектрофоретический и иммунорадиологический. Они позволяют диагностировать II тип дефицита антитромбина III.

Дефицит гепаринового кофактора II

Гепариновый кофактор II продуцируется печенью, **ингибирует** тромбин в присутствии гепарина или других **мукополисахаридов**, но значительно слабее, чем антитромбин III.

Врожденный дефицит гепаринового кофактора II наследуется **аутосомно-доминантно**. Патофизиологическая сущность заболевания заключается в нарушении ингибирования тромбина. В клинической картине характернейшим признаком являются венозные тромбозы различной локализации.

Для определения активности гепаринового кофактора II применяются специальные коммерческие наборы.

Мутация протромбина

При этом виде **тромбофилии** наблюдается мутация гена, контролирующего синтез протромбина. Это сопровождается повышением уровня протромбина в крови и развитием венозных тромбозов (Poort, Rosendaal, Reitsma, Bertina, 1996).

Снижение интенсивности лизиса тромба

Фибринолитическая система обеспечивает лизис тромба путем ферментативного расщепления стабильных полимеров фибрина. Она включает **плазминоген** (неактивный предшественник **плазмина**), активаторы **плазминогена**, плазмин, ингибиторы плазмина и ингибиторы активаторов **плазминогена**. Активация плазминогена и превращение его в активный плазмин является сложным процессом и происходит под

влиянием тканевого активатора плазминогена, выделяемого сосудистой стенкой, фактора XIIIa и активированного протеина C (блокирует ингибитор-1 активатора плазминогена). Более подробно о функционировании фибринолитической системы см. в разделе «Физиологические основы гемостаза».

Дисфибриногенемия

Дисфибриногенемия представляет собой тромбофилическое состояние, в основе которого лежит синтез аномального фибриногена, резистентного к фибринолизу. Врожденная Дисфибриногенемия составляет всего лишь 1–2% среди всех тромбофилий и наследуется аутосомно-доминантно.

Дисфибриногенемия проявляется склонностью к преимущественно венозным тромбозам, реже наблюдаются артериальные тромбозы.

При исследовании системы гемостаза для дисфибриногенемии наиболее характерны следующие изменения:

- удлинение **тромбинового** и рептилазного времени, что предполагает наличие дефекта превращения фибриногена в фибрин;
- значительно более выраженное увеличение содержания фибриногена в плазме, определяемое иммунологическими методами, по сравнению с уровнем фибриногена в плазме, определяемого функциональными методами. У здоровых людей соотношение

$$\frac{\text{фибриноген плазмы } \textbf{иммунол.}}{\text{фибриноген плазмы } \textbf{функционал.}} = 1.12-1.65$$

при дисфибриногенемии этот показатель больше 1.65.

Дефицит плазминогена

Дефицит плазминогена может быть качественным и количественным и клинически проявляется рецидивирующими венозными тромбозами.

Количественный дефицит плазминогена (недостаточный его синтез) наследуется **аутосомно-доминантно**, а качественный дефицит (синтез функционально неполноценного плазминогена или **дисплазминогенемия**) наследуется **аутосомно-рецессивно**. Дисплазминогенемия чаще наблюдается у жителей Японии, в основе ее лежит мутация гена, кодирующего синтез плазминогена.

Для определения дефицита плазминогена рекомендуется функциональный тест с применением хромогенного субстрата. В основе метода лежит следующий принцип. При добавлении **стрептокиназы** к исследуемой плазме образуется **плазминоген-стрептокиназный** комплекс, который обладает способностью расщеплять **хромогенный** субстрат, причем скорость гидролиза зависит от концентрации плазминогена. Изменение оптической плотности регистрируют на спектрофотометре при длине волны 405 нм после добавления уксусной кислоты. На основе полученных данных судят о концентрации в плазме плазминогена.

В норме уровень плазминогена в плазме крови обычно составляет 80–120%, при дефиците плазминогена — значительно ниже.

Дефицит тканевого активатора плазминогена

Дефект синтеза тканевого активатора плазминогена или нарушение его высвобождения из сосудистой стенки сопровождается развитием венозных и артериальных тромбозов. Заболевание наследуется **аутосомно-доминантно**.

Тканевый активатор плазминогена в плазме очень нестабилен, для точности определения образцы **цитратной** плазмы предварительно должны быть окислены, а эритроциты удалены. Для определения активности тканевого активатора плазминогена применяется **плазминоген-хромогенный субстрат**, количество антигена тканевого активатора плазминогена в цитратной плазме определяется **иммуноферментным** методом.

Чрезмерно высокий уровень в плазме крови ингибитора активатора плазминогена-1

Высокий уровень в плазме крови ингибитора активатора плазминогена-1 сопровождается развитием венозных и артериальных тромбозов и наследуется **аутосомно-доминантно**.

Тромбозы развиваются в связи с резким **угнетением** тканевого активатора плазминогена. Принцип метода **определения** ингибитора активатора плазминогена-1 заключается в оценке его **инактивирующего** влияния на очищенную **урокиназу** в исследуемом образце. Активность остаточной **урокиназы** определяется по ее способности превращать **плазминоген** в плазмин, который измеряют, в свою очередь, по его способности расщеплять **хромогенный субстрат** при длине волны 405 нм. В норме активность ингибитора **плазминогена-1** в плазме составляет 0.3–0.5 ЕД/мл.

Гомоцистеинемия

Гомоцистеин является аминокислотой, образующейся при трансформации **метионина** в цистеин. Гомоцистеин подвергается внутриклеточному метаболизму, включающему **реметиляцию** в метионин и **транссulfатирование** в цистеин. Реметиляция в метионин происходит с участием трех ферментов — **метионинсинтазы** (кофактором метионинсинтазы является кобаламин), **5,10-метилтетрагидроfolатредуктазы** и **бетаин-метионинметилтрансферазы**. Транссulfатирование гомоцистеина происходит с участием фермента **цистатинин-β-синтазы** (кофактор этого фермента — пиридоксин) с образованием цистатинина, который затем превращается в цистеин.

Гомоцистеин находится в плазме в свободной форме и в связи с белком. Нормальная концентрация гомоцистеина в плазме составляет 5–16 **мкмоль/л**. **Гипергомоцистеинемия** наследуется **аутосомно-рецессивно**.

Различают следующие виды врожденной гипергомоцистеинемии, обусловленной наследственным дефицитом ферментов:

- **гомозиготный дефицит цистатинин-β-синтазы** — наиболее распространенный дефект, встречается с частотой 1:335 000 новорожден-

ных (Mudd, Levy, Skovby, 1989), уровень гомоцистеина в плазме крови высокий, обычно превышает 100 мкмоль/л;

- гетерозиготный дефицит фермента цистатионин-β-синтазы встречается с частотой 0,3–1% во всей популяции (Mudd, Levy, Skovby, 1989), уровень гомоцистеина в плазме крови колеблется от 16–28 ммоль/л до 25–80 ммоль/л, реже до 100 ммоль/л;
- гомозиготный дефицит метионин-метилтрансферазы, участвующей в реметилировании гомоцистеина (встречается очень редко);
- появление мутантной формы метилентетрагидрофолатредуктазы, что приводит к нарушению реметилирования гомоцистеина (встречается часто, почти у 5% населения). В области гена, кодирующего синтез метилентетрагидрофолатредуктазы, обнаружена точечная мутация, причем этот генетический дефект особенно характерен для голландской популяции (Kluijtmans, van den Heuvel, Boers, 1996).

Патогенез тромбозов при гипергомоцистеинемии

Высокий уровень гомоцистеина в плазме крови оказывает следующие неблагоприятные влияния, способствующие развитию тромбозов:

- вызывает десквамацию эндотелиальных клеток, пролиферацию гладкомышечных клеток и утолщение интимы;
- снижает экспрессию эндотелиальными клетками тромбомодулина и активацию протеина С;
- ингибирует тканевый активатор плазминогена;
- нарушает образование эндотелием азота оксида (вазодилатирующего фактора) и простаглицина, что способствует повышению агрегации тромбоцитов и спазмированию сосудов;
- подавляет экспрессию гепаран-сульфатов, обладающих антикоагулянтным эффектом;
- активирует фактор V и экспрессию тканевого фактора, что способствует гиперкоагуляции и развитию тромбозов;
- вызывает окисление липопротеинов низкой плотности;
- усиливает образование тромбина;
- увеличивает адгезию моноцитов к эндотелию.

В конечном итоге в результате гипергомоцистеинемии повышаются агрегация тромбоцитов и коагулирующая активность крови, снижается антитромботический потенциал сосудистой стенки. Указанные изменения способствуют развитию тромбозов.

Клиническая картина

Повышенный уровень гомоцистеина крови является фактором риска развития венозных и артериальных тромбозов, повторяющихся тромбозов легочной артерии, инсульта, инфаркта миокарда, облитерирующего атеросклероза коронарных и периферических артерий, артериальной гипертензии. Высокий уровень гомоцистеина в крови наблюдается у 25% больных с рецидивирующими тромбозами и у 10% больных с первым эпизодом тромбоза.

Наклонность к тромбозам особенно ярко выражена у гомозиготных пациентов. Тромбоз глубоких вен голени и других локализаций и рецидивирующие тромбоэмболии легочной артерии наблюдаются почти у 70% больных с гипергомоцистеинемией, поверхностные флебиты — в 25–26%, тромбоз церебральных вен — в 15% случаев.

Клинические проявления артериальных и венозных тромбозов при гипергомоцистеинемии такие же, как при тромбозах другого происхождения.

Среди населения достаточно широко распространена приобретенная гипергомоцистеинемия. Она обусловлена недостаточным содержанием в рационе кобаламина, фолиевой кислоты, пиридоксина (витамина B₆) — кофакторов, необходимых для нормального метаболизма гомоцистеина.

Лабораторные данные

У больных с гипергомоцистеинемией нередко наблюдаются укорочение времени свертывания крови, активированного парциального тромбопластинового времени, повышение агрегации тромбоцитов.

Наиболее характерным лабораторным признаком является увеличение уровня гомоцистеина в крови и повышенное выделение его с мочой.

Общие закономерности диагностики врожденных (первичных) тромбофилических состояний

Диагностика первичных врожденных тромбофилических состояний облегчается, если руководствоваться следующими положениями.

1. Появление тромбозов вен или артерий, особенно рецидивирующих, у молодых людей часто связано с врожденными нарушениями гемостаза и может указывать на наличие врожденного тромбофилического состояния.

2. Диагностике врожденного тромбофилического состояния существенно помогает тщательный анализ семейного анамнеза и родословной больного.

Все врожденные тромбофилии, за исключением нарушений плазминогена и гомоцистеинемии, наследуются аутосомно-доминантно. Как известно, аутосомно-доминантный тип наследования характеризуется следующими особенностями (Г. Р. Мутровин, 1997):

- заболевание регулярно передается из поколения в поколение без пропусков, прослеживается в родословной по вертикали;
- риск рождения больного ребенка, если болен один из родителей, составляет 50%;
- оба пола поражаются с одинаковой частотой;
- здоровые индивиды имеют здоровых потомков.

Исходя из особенностей аутосомно-доминантного наследования, можно утверждать, что при таких врожденных тромбофилических состояниях, как дефицит антитромбина III, протеина C и S, резистентность фактора V к активированному протеину C, обязательно выявляются случаи тромбозов, особенно в молодом возрасте, при тщательном анализе семейного анамнеза.

3. Качественный дефект синтеза **плазминогена** и **гипергомоцистеинемия** наследуются **аутосомно-рецессивно**. Этот тип наследования имеет следующие критерии (Г. Р. Мутовин, 1997):

- родители **пробанда** здоровы, но аналогичное заболевание может обнаруживаться в родословной по горизонтали (в одном поколении), т.е. у родных, двоюродных и троюродных сибсов пробанда;
- риск рождения больного ребенка равен 25%.

4. При отсутствии указаний на семейный анамнез рано возникающих тромбозов следует провести дифференциальную диагностику с вторичными **тромбофилическими** состояниями, возникающими при сосудистых заболеваниях, злокачественных новообразованиях, **миелопролиферативных** заболеваниях, **антифосфолипидном** синдроме.

5. У всех больных с венозными и артериальными тромбозами следует определять содержание в крови **гомоцистеина**, учитывая большую распространенность как врожденной, так и приобретенной **гипергомоцистеинемии**, а также исключать **резистентность** к активированному протеину С. **Гипергомоцистеинемия** и резистентность к протеину С — наиболее частые причины **тромбофилии**.

6. Для дифференциации количественного и качественного дефектов синтеза протеина С и антитромбина III следует применять как функциональные коагулологические, так и иммунологические методы исследования, а для выявления **резистентности** фактора V (вследствие мутации его гена) к активированному протеину С — ДНК-анализ.

ВТОРИЧНЫЕ (ПРИБРЕТЕННЫЕ) ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Вторичные (приобретенные) **тромбофилические** состояния развиваются при различных заболеваниях и приеме некоторых лекарственных средств (табл. 58).

Заболевания сосудов

Нормальный эндотелий поддерживает постоянный баланс между про- и **антикоагулянтной** активностью и обладает **антитромбогенным** потенциалом. Различные заболевания сосудов (атеросклероз артерий, системные **васкулиты**, поражение сосудов при системных заболеваниях соединительной ткани, диабетические **ангиопатии**) вызывают повреждение эндотелия, выделение **прокоагулянтных** факторов, нередко повышение свертывающей активности крови, что приводит к развитию тромбозов. Сосудистые протезы, **стенты** внутри сосудов также способствуют развитию тромбозов в связи с повышением адгезии и агрегации тромбоцитов с последующей активацией системы свертывания.

Нарушение реологии крови

Повышение вязкости крови, агрегации тромбоцитов способствует формированию в сосудах тромбов. Это наблюдается при венозных ста-

Табл. 58. Причины вторичных (приобретенных) **тромбофилий**

Основные этиологические группы приобретенных тромбофилий	Заболевания и состояния, вызывающие развитие тромбофилий
I. Заболевания сосудов	1. Атеросклероз артерий 2. Диабетические ангиопатии 3. Васкулиты 4. Сосудистые протезы, стенты.
II. Нарушение реологии крови	1. Стаз крови (длительная иммобилизация, застойная недостаточность кровообращения) 2. Повышенная вязкость крови (истинная полицитемия, болезнь Вальденстрема, острый лейкоз, серповидно-клеточная анемия)
III. Патология тромбоцитов	1. Сахарный диабет 2. Гиперлипидемии 3. Миелопролиферативные заболевания 4. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия 5. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
IV. Патологические изменения со стороны гемостатических протеинов	1. Операционная травма, послеоперационное состояние 2. Злокачественные новообразования 3. Беременность 4. Прием оральных контрацептивов и эстрогенов 5. Нефротический синдром
V. Антифосфолипидный синдром	
VI. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	
VII. Воспалительные заболевания толстой кишки	

зах любой этиологии, в частности, при длительной иммобилизации, продолжительном постельном режиме в послеоперационном периоде, при застойной сердечной недостаточности. Повышенная вязкость крови и склонность к образованию тромбов характерны для полицитемии, болезни Вальденстрема, эссенциальной тромбоцитемии. Подробно об этих заболеваниях см. в соответствующих главах руководства «Диагностика болезней внутренних органов». Нередко при названных заболеваниях имеются и другие факторы, способствующие развитию тромбозов (повышение свертывающей активности крови, повреждение сосудистой стенки и другие). Серповидноклеточная анемия также проявляется тромбозами сосудов различной локализации и микроциркуляторного русла в связи с тем, что эритроциты при этом заболевании подвергаются гемолизу, продукты их распада способствуют облитерации мелких сосудов, замедляют в них кровоток. Кроме того, серповидные эритроциты взаимодействуют с тромбоцитами, эндотелиоцитами, белками свертывающей системы крови, что способствует тромбообразованию.

Патология тромбоцитов

При различных заболеваниях наблюдается повышение **адгезивно-агрегационной** функции тромбоцитов, повышенное выделение ими **тромбоцитарного фактора 4**, что способствует развитию тромбозов. Это характерно для сахарного диабета, **атерогенной гиперлиппротеинемии**, **миелопролиферативных** заболеваний (они сопровождаются также повышением количества тромбоцитов в крови).

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения развивается у 5-10% лиц, получавших лечение гепарином. У некоторых из них может наблюдаться опасный для жизни тромбоз. При лечении гепарином появляются антитела против комплекса гепарина и тромбоцитарного фактора 4. Антитела класса **IgG** связываются с этим комплексом и активируют тромбоциты за счет связи с **Fc-рецептором**. Антитела активируют **эндотелиальные** клетки, вызывают экспрессию ими тканевого фактора, который приводит к активации свертывания крови и образованию тромбов.

Гепарин-индуцированные тромбоцитопении сопровождаются развитием тромбоза приблизительно в 1% случаев.

Изменения гемостатических протеинов

Операционные травмы (оперативные вмешательства), послеоперационное состояние

При хирургических вмешательствах, особенно ортопедических и гинекологических операциях, выделяется большое количество тканевого **тромбопластина**, способствующего активации свертывания крови и развитию тромбоза. Послеоперационные тромбозы особенно часто возникают у лиц пожилого возраста и с избыточной массой тела, а также у имеющих отягощенный семейный анамнез в отношении тромбозов. Развитию тромбозов в послеоперационном периоде способствуют длительный постельный режим, сопутствующие заболевания сосудов, в первую очередь, атеросклероз артерий, застойная сердечная недостаточность, **наличие** варикозного расширения вен голени, активация свертывания крови во время операции.

Злокачественные заболевания

Предрасположенность к тромбозам чрезвычайно характерна для злокачественных новообразований. Впервые это было установлено Труссо в 1865 г.

Злокачественные клетки продуцируют вещества, способствующие свертыванию крови: тканевый **тромбопластин**; ферменты, превращающие неактивный фактор X в активный фактор Xa; **фосфолипиды**, связывающиеся с активированными факторами свертывания.

Наиболее часто тромбозы вен наблюдаются при раке желудка (у 5—15% больных), **аденокарциноме** молочной железы, легких, предстательной железы, поджелудочной железы, тонкой кишки.

Следует также учесть, что применение при раке **цитостатических** препаратов, таких как **Л-аспарагиназа**, способствует развитию тромбоза в связи с ингибированием фибринолиза и снижением содержания в крови **антитромбина-III**, протеина С.

Беременность

Система гемостаза претерпевает большие изменения при беременности. Во время беременности отмечается повышение в крови содержания фибриногена, фактора VIII и фактора фон Виллебранда; одновременно снижаются активность антитромбина-III, протеина S и фибринолитическая активность. Нередко при **беременности**, осложненной спонтанными абортами, **преэклампсией**, смертью плода, выявляются **волчаночный** антикоагулянт и **антифосфолипидные** антитела, т.е. выявляется **антифосфолипидный** синдром. У беременных велик риск тромбозов легочной артерии, сосудов головного мозга, особенно при длительном постельном режиме, артериальной гипертензии, ожирении.

Прием оральных контрацептивов и эстрогенов

Прием оральных контрацептивов ассоциируется с высоким риском развития тромбозов различной локализации. Это связано с тем, что эстрогены могут повысить активность факторов VII, VIII, IX, X, увеличить синтез **протромбина**, фибриногена, повысить агрегацию тромбоцитов и вязкость крови и уменьшить образование антитромбина-III и протеина S. Однако такие изменения системы гемостаза наблюдаются обычно при применении больших доз эстрогенов. При лечении низкими дозами эстрогенов наклонность к образованию тромбов значительно ниже. Указанные особенности влияния эстрогенов на систему свертывания крови особенно важно учитывать при применении гормональных противозачаточных средств, содержащих эстрогены, женщинами с повышенной свертываемостью крови.

Нефротический синдром

У больных с **нефротическим** синдромом велика опасность развития тромбозов вен и артерий. Предрасположенность к тромбозам обусловлена нарушением синтеза антитромбина-III и протеина S (Jensen, 1994), обладающих **антикоагулянтным** действием. Вероятность развития венозных тромбозов возрастает при избыточной массе тела, пожилом возрасте, длительном постельном режиме.

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром является одной из важнейших причин развития вторичной (приобретенной) **тромбофилии**. Об антифосфолипидном синдроме см. соответствующую главу руководства «Диагностика болезней внутренних органов».

Патогенез тромбозов при антифосфолипидном синдроме обусловлен следующими факторами:

- утрата эндотелием антикоагулянтных свойств после взаимодействия с антифосфолипидными антителами и проявление тромбогенных свойств эндотелия (снижение синтеза простациклина, тромбомодулина и гепарина сульфата);
- повышенная экспрессия эндотелием тканевого тромбопластина;
- повышение продукции фактора активации тромбоцитов;
- снижение активности фибринолиза (в связи со снижением продукции тканевого активатора плазминогена и повышением продукции ингибитора активатора плазминогена);
- снижение в плазме содержания антитромбина-III, протеинов С и S;
- повышение агрегации тромбоцитов.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

Синдром ДВС часто проявляется развитием тромбозов вен и артерий различных локализаций в гиперкоагуляционной фазе.

Подробнее о синдроме ДВС см. в соответствующей главе руководства.

Воспалительные заболевания толстой кишки

Воспалительные заболевания толстой кишки также предрасполагают к развитию тромбозов. Объясняется это снижением продукции протеинов С и S, антитромбина-III, повреждением эндотелия.

Приобретенный дефицит антикоагулянтов — антитромбина-III, протеина С

Дефицит антитромбина-III может наблюдаться при ряде заболеваний: синдроме ДВС, болезнях печени, нефротическом синдроме, преэклампсии, а также при приеме противозачаточных средств.

Дефицит протеина С — витамин-К-зависимого антикоагулянта развивается при приеме непрямых антикоагулянтов (варфарина), при болезнях печени, синдроме ДВС, при заболеваниях почек.

ПРОГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ТРОМБОФИЛИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ

1. Определение времени свертывания крови, активированного парциального тромбопластинового и протромбинового времени.
2. Исследование адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов.
3. Определение в крови волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител.
4. Определение в крови активности антитромбина-III, протеина С и S, а также постановка тестов для исключения резистентности фактора V к протеину С (см. выше, в соответствующем разделе).

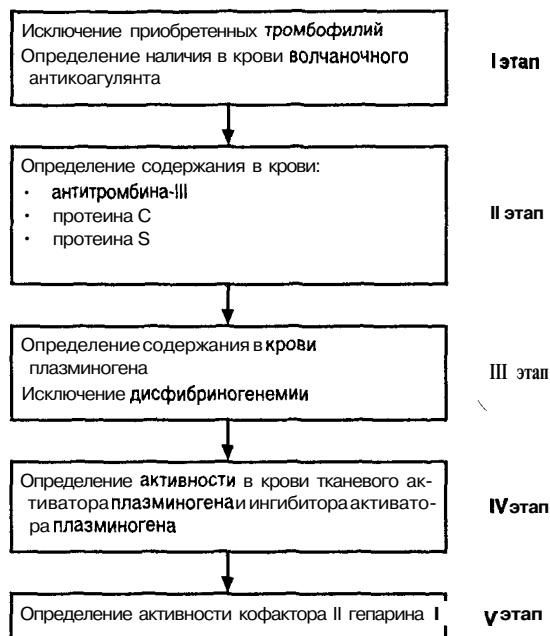


Рис. 25. Этапы диагностики наследственной тромбофилической болезни.

5. Исследование содержания в крови плазминогена, тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена.

Marlar (1994) предлагает следующие этапы диагностики наследственной тромбофилической болезни (рис. 25).

ПОРФИРИИ

Порфирии — группа наследственных заболеваний, характеризующихся генетически детерминированным снижением или полным отсутствием активности одного из ферментов, участвующих в биосинтезе гема, что приводит к образованию избыточных количеств порфиринов или их предшественников и уменьшению образования гема.

Порфирины и порфириногены являются циклическими тетрапирролами, они образуются в ходе биосинтеза гема. Порфириногены быстро окисляются до порфиринов, дающих красную флюоресценцию.

Синтез порфиринов происходит во всех клетках организма.

Порфирины образуют комплексы с ионами железа и входят в состав простетических групп белков — хромопротеинов (гемоглобина, миоглобина, каталазы, пероксидазы, цитохромов). Кроме того, порфирины могут образовывать комплексы с медью, ванадием, цинком, марганцем, кобальтом, никелем, оловом, алюминием, серебром, натрием, калием.

Важнейшими функциями порфириновых комплексов, являются биологическое окисление, транспорт кислорода и фотосинтез.

Биосинтез гема включает 8 биостадий, каждая из которых катализируется определенным ферментом. Первая, шестая, седьмая и восьмая стадии протекают в митохондриях, а остальные — в цитозоле клеток. Схема биосинтеза гема приведена на рис. 26.

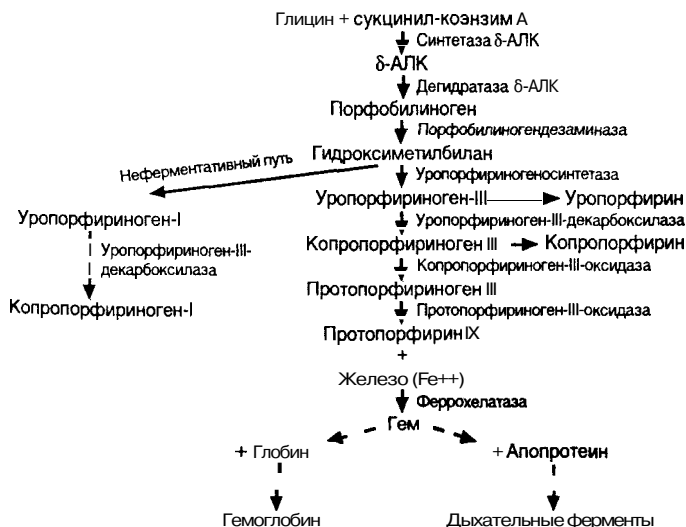


Рис. 26. Схема биосинтеза гема.

СТАДИИ БИОСИНТЕЗА ГЕМА

1. Синтез δ -аминолевулиновой кислоты

Из аминокислоты глицина и сукцинилкоэнзима А путем конденсации образуется δ -аминолевулиновая кислота. Реакция катализируется ферментом δ -аминолевулинат-синтетазой (синтазой) или синтетазой δ -АЛК. Этот фермент располагается на внутренней мембране митохондрий, его кофактором является пиридоксаль-5-фосфат.

2. Синтез порфобилиногена

На этой стадии 2 молекулы δ -аминолевулиновой кислоты превращаются в монопирролпорфобилиноген или порфобилиноген с выделением двух молекул воды. Эта реакция осуществляется под влиянием δ -аминолевулинатдегидратазы (дегидратаза δ -АЛК), локализованной в цитоплазме.

3. Образование гидроксиметилбилана

На этом этапе происходит конденсация 4-х молекул порфобилиногена, в результате чего образуется линейный тетрапиррол — гидроксиметилбилан. Реакция осуществляется в присутствии фермента порфобилиногендезаминазы.

Существуют две изоформы фермента порфобилиногендезаминазы, которые различаются своей локализацией. Одна изоформа локализуется только в клетках эритроидного ряда, другая — в неэритроидных клетках.

4. Образование уропорфириногена III

На этом этапе происходит внутримолекулярная перестройка гидроксиметилбилана, и он превращается в уропорфириноген III. Эта реакция катализируется ферментом уропорфириногенсинтетазой (уропорфириноген-III-косинтазой).

5. Образование копропорфириногена III

Под влиянием фермента уропорфириноген-III-декарбоксилазы удаляются четыре карбоксильных группы с боковых цепей молекулы уропорфириногена-III, и он превращается в копропорфириноген-III.

6. Синтез протопорфириногена-III

На этом этапе молекула копропорфириногена-III подвергается значительным изменениям. из пиррольных колец Аи В удаляются карбоксильные группы и два атома водорода, в этих же положениях образуются винильные группы, и в конечном итоге образуется протопорфириноген-III. Эта реакция катализируется митохондриальным ферментом копропорфириноген-III-оксидазой.

7. Образование протопорфириногена IX

На этом этапе от ядра **протопорфириногена-III** отщепляются 6 атомов водорода, и **протопорфириноген-III** окисляется до **протопорфирина IX**. Образование протопорфирина IX катализируется ферментом **протопорфириноген-III-оксидазой**.

8. Образование гема

Эта стадия характеризуется тем, что в **протопорфирин IX** включается двухвалентное железо, и образуется **гем**. Эта реакция катализируется **митохондриальным** ферментом **феррохелатазой** (гемсинтетазой). Затем гем соединяется с глобином.

Снижение или полное отсутствие активности какого-либо фермента, участвующего в процессе биосинтеза **гема**, приводит к уменьшению образования гема и накоплению в организме порфиринов или их предшественников в больших и нередко даже токсических концентрациях.

Порфирии встречаются с частотой от 1 до 10 на 100 000 человек в различных регионах мира, причем частота колеблется в зависимости от классификационного типа. Наиболее часто **порфирии** встречаются в северо-западных регионах Европы, особенно в скандинавских странах.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОРФИРИИ

В 1987 г. Мооре и соавт. подразделили *порфирии в зависимости от места преимущественного синтеза порфиринов или их предшественников на две большие группы — эритропоэтические и печеночные* (табл. 59).

Известно, что в норме основное количество порфиринов производится в костном мозге и печени. В костном мозге **порфирины** используются для образования гема (протопорфирин IX + железо $Fe^{++} \rightarrow$ гем) и, следовательно, гемоглобина (гем + глобин $\rightarrow$ гемоглобин). В печени порфирины используются для синтеза цитохромов, **каталазы**, пероксидазы и других ферментов, в состав которых входит гем.

Табл. 59. Классификация порфирии в зависимости от места преимущественного синтеза порфиринов или их предшественников (Moore и соавт., 1978)

А. Эритропоэтические порфирии

1. Врожденная эритропоэтическая порфирия
2. Эритропоэтическая порфирия

Б. Печеночные порфирии

1. Порфирия, связанная с дефицитом **дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты**
2. Острая перемежающаяся порфирия
3. Поздняя кожная порфирия
4. Наследственная копропорфирия
5. Вариегатная порфирия

Так как **порфирины** необходимы для синтеза **цитохромов** и, следовательно, тканевого дыхания, они образуются во всех клетках организма, но в наибольшем количестве в **эритрокариоцитах** костного мозга и в печени.

При нарушении синтеза порфиринов в эритрокариоцитах костного мозга развиваются **эритропоэтические порфирии**. Наиболее распространены печеночные порфирии.

Наряду с классификацией порфирии в зависимости от места синтеза порфиринов существует *классификация, основанная на преобладании в клинической картине светочувствительности или неврологических нарушений* (табл. 60). Выделены три большие группы порфирии: с кожной фотосенсибилизацией, острые или индуцированные порфирии (протекающие преимущественно с неврологическими нарушениями или в сочетании с кожной фотосенсибилизацией) и двойные порфирии. Основанием для такой классификации служит то обстоятельство, что фотосенсибилизация и поражения нервной системы являются важнейшими клиническими синдромами порфирии.

Светочувствительность объясняется тем, что под действием света с длиной волны 400 нм в присутствии кислорода порфирины образуют кислород в **синглетном** состоянии, который вызывает резко выраженные повреждения различных тканей, клеток, в первую очередь кожи.

Неврологические нарушения обусловлены различными механизмами: накоплением большого количества **аминолевулиновой кислоты**, **порфобилиногена**, недостаточным образованием **гема**, увеличением содержания триптофана в центральной нервной системе (в связи со снижением активности фермента печеночной **триптофанпирролазы**) (Shigeru Sassa, 1992). Степень участия этих факторов в поражении нервной системы различна в зависимости от характера ферментного дефекта при порфирии.

Существует также *классификация, в основу которой положен ферментный дефект* (табл. 61)

Табл. 60. *Классификация порфирии в зависимости от преобладания фотосенсибилизации или неврологических нарушений (цит.: Bottomley, Lee, 1999)*

1. Порфирии с кожной фотосенсибилизацией

- 1.1. Врожденная **эритропоэтическая порфирия**
- 1.2. Поздняя кожная порфирия
- 1.3. Протопорфирия

2. Острые или индуцированные порфирии

- 2.1. Порфирия с неврологическими нарушениями
 - 2.1.1. Порфирия, обусловленная **дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты**
 - 2.1.2. Острая **интермиттирующая порфирия**
- 2.2. Порфирия с неврологическими нарушениями и кожной фотосенсибилизацией
 - 2.2.1. **Вариегатная порфирия**
 - 2.2.2. **Копропорфирия**

3. Двойные порфирии

Табл. 61. Классификация порфирий в зависимости от вида ферментного дефекта (Bottomley, Lee, 1999)

Дефицит фермента и локализация гена (хромосома)	Тип порфирий	Тип наследования	Энзимная активность в % по сравнению с нормой		Экскретируемый порфирин или предшественник	Путь экскреции	Основное место накопления порфиринов
			Гетерозиготы	Гомозиготы			
Дефицит дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты (9)	ALA-дегидратазная	Аутосомно-рецессивный	< 41	< 1-75	ALA, копропорфирин	Моча	Печень
Дефицит порфобилиногендезаминазы (11)	Острая интермиттирующая	Аутосомно-доминантный	50	1-17	Порфобилиноген, ALA	Моча	Печень
Уропорфириноген-III-синтаза (10)	Врожденная эритропоэтическая	Аутосомно-рецессивный	50	< 2-20	Уропорфирин I	Моча	Костный мозг
Уропорфириноген-декарбоксилаза (1)	Поздняя кожная	Аутосомно-доминантный	50	< 3-27	Уропорфирин I + III 7-COOH порфирин	Моча	Печень
Копропорфириноген-оксидаза (3)	Копропорфирия	Аутосомно-доминантный	50	< 2-10	Копропорфирин, ALA, порфобилиноген	Кал, моча	Печень
Протопорфириноген-ноксидаза (1)	Вариегатная	Аутосомно-доминантный	50	0-20	Протопорфирин, порфобилиноген, ALA	Кал, моча	Печень
Феррохелатаза (18)	Протопорфирия	Неопределенный	20-50	< 10	Протопорфирин	Кал	Костный мозг

Примечание: ALA = δ -аминолевулиновая кислота.

ПОРФИРИИ С КОЖНОЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ

Врожденная эритропоэтическая порфирия (порфирия Гюнтера)

Врожденная эритропоэтическая порфирия — наследственное **аутосомно-рецессивное** заболевание, в основе которого лежит снижение активности **уропорфириноген-синтетазы (уропорфириноген-III-косинтазы)**, что приводит к накоплению в клетках **эритроидного** ряда уропорфириногена I — предшественника уропорфирина I и копропорфирина I.

Заболевание является редким, в мировой литературе описано около 130 случаев. Детальное описание заболевания и отграничение его от других форм порфирии сделал Гюнтер в 1911 г. Врожденная эритропоэтическая порфирия встречается с одинаковой частотой среди мужчин и женщин.

Патогенез

При врожденной эритропоэтической порфирии нарушено превращение гидроксиметилбила в уропорфириноген-III вследствие дефицита фермента уропорфириногенсинтетазы (уропорфириноген-III-косинтазы). Вследствие указанного дефекта в клетках-предшественниках накапливается большое количество уропорфириногена-I. Это обусловлено тем, что процесс превращения гидроксиметилбила в уропорфириноген-I является неферментативным и не требует присутствия уропорфириногенсинтетазы. Метаболизм гидроксиметилбила переключается, таким образом, на синтез уропорфириногена-I. Активность уропорфириногенсинтетазы особенно резко снижена в эритроцитах (меньше 2–20% по сравнению с нормой) и фибробластах у гомозиготных больных, у пациентов-гетерозигот активность фермента составляет около 50% от нормы.

Ген, кодирующий синтез фермента уропорфириногенсинтетазы, расположен на 10 хромосоме (10q25.3-q26.3). При врожденной эритропоэтической порфирии обнаружены значительные изменения гена уропорфириногенсинтетазы: точечные мутации, инсерции (вставки генетического материала), дефекты сплайсинга (дефекты удаления интронов и объединения экзонов в зрелую мРНК). С наибольшей частотой наблюдается мутация (Cys → Arg).

Несмотря на то, что дефицит уропорфириногенсинтетазы наблюдается практически у всех больных с врожденной эритропоэтической порфирией (степень дефицита различна), полного нарушения синтеза гема не наблюдается. Возможно, это объясняется тем, что активность уропорфириногенсинтетазы в норме значительно выше по сравнению с другими ферментами, участвующими в синтезе гема, и, следовательно, даже небольшого количества уропорфириногенсинтетазы может быть достаточно для синтеза гема. С мочой выделяется преимущественно уропор-

фрин-І. В эритроцитах происходит избыточное накопление уropopфириногена-І, что приводит к развитию дисэритропоэтической анемии, а также к повышенному гемолизу эритроцитов. Избыточное отложение уropopфириногена-І с последующим превращением в уropopфрин-І наблюдается в коже, подкожной клетчатке. Порфирины абсорбируют свет, переходят в возбужденное состояние, развиваются кислород-зависимые фотохимические реакции, образуется большое количество токсичных свободных радикалов. Эти процессы приводят к развитию множества кожных рубцов, формированию субэпидермальных булл, атрофии эпидермиса, вторичному инфицированию.

Клиническая картина

Первые клинические проявления заболевания обнаруживаются у новорожденных в виде окрашивания пеленок в розовый цвет, что обусловлено большим количеством порфиринов в моче. Характернейшим клиническим признаком заболевания является также гиперчувствительность кожи к солнечному свету. Через несколько недель после рождения ребенка на коже появляются пузыри или буллы различной величины (от 1 до 15 мм в диаметре). Они заполнены жидкостью, богатой порфинами и дающей красную флюоресценцию в ультрафиолетовом свете. В последующем на месте пузырей образуются эрозии и нередко язвы, медленно заживающие с образованием сначала некротических корочек, затем обезображивающих атрофических рубцов. Рубцы могут вызывать контрактуры различных суставов. Нередко наблюдается инфицирование пузырей с последующим образованием долго не эпителизирующихся гнойно-некротических язв. После стихания кожных проявлений заболевания и формирования рубцов на коже появляются гиперпигментированные или, реже, гипопигментированные пятна. Часто развивается гипертрихоз (избыточный рост волос на лице и конечностях) и одновременно выпадение волос на голове. У многих детей недоразвиты, подвержены дистрофическим изменениям или даже совсем отсутствуют ногти, заметно темнеют зубы. Очень характерно развитие склероподобных изменений на лице.

Участки кожи, защищенные от солнечного света, не поражаются. У взрослых больных могут развиваться тяжелые обезображивающие изменения кожи и разрушения в области носа, ушных раковин, век, пальцев кистей. Иногда развиваются рубцовые изменения конъюнктивы, помутнение роговицы и хрусталика.

При пальпации живота у всех больных определяется увеличение селезенки, степень спленомегалии различна.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Развивается нормоцитарная нормохромная анемия различной степени выраженности. Крайне тяжелая степень анемии, требующая гемотрансфузий, наблюдается редко. Характерны морфологические изменения эритроцитов в виде анизоцитоза, пойкилоцитоза, полихромазии, базофильной пунктуации, наблюдается также

увеличение содержания ретикулоцитов. Отмечается снижение осмотической стойкости эритроцитов, укорочение продолжительности их жизни. При флюоресцентной микроскопии в ультрафиолетовых лучах обнаруживается красное свечение эритроцитов. Количество лейкоцитов может быть увеличено, особенно при гнойных поражениях кожи. В отдельных случаях выявляется тромбоцитопения.

Исследование стерильного пунктата. В костном мозге выявляется гиперплазия красного кроветворного ростка. При флюоресцентной микроскопии препаратов костного мозга в ультрафиолетовом свете выявляется красное свечение клеток красного ряда кроветворения за счет накопления в них порфиринов. Активность фермента уропорфириногенсинтазы в эритропоэтических клетках снижена.

Биохимический анализ крови. Отмечается гипербилирубинемия преимущественно за счет неконъюгированного билирубина, у некоторых больных — незначительное повышение активности аланиновой аминотрансферазы. Содержание сывороточного железа обычно нормальное, существенных изменений со стороны белковых фракций нет. Уровень уропорфирина-I в плазме резко увеличен.

Исследование мочи. Моча имеет красноватый оттенок. Общий анализ мочи, как правило, не выявляет патологических изменений, иногда наблюдается протеинурия. Характернейшим признаком заболевания является обнаружение в моче в большом количестве уропорфирина-I (нередко определяется также уропорфирин-III и копропорфирины I и III, но уровень их невелик). Общая экскреция порфиринов с мочой может достигать 100 000 мкг/сутки и более (в норме не более 300 мкг/сутки). Важным диагностическим тестом является обнаружение красного свечения мочи в ультрафиолетовых лучах.

Диагноз

Поставить диагноз врожденной эритропоэтической порфирии можно на основании диагностических критериев (табл. 62).

В настоящее время разработана диагностика врожденной эритропоэтической порфирии в эмбриональном периоде, во время беременности. Для этого заболевания характерно обнаружение высокого уровня уропорфиринов в амниотической жидкости и снижение активности уропорфириногенсинтазы в клетках хориона.

Течение и прогноз

Клиническое течение врожденной эритропоэтической порфирии тяжелое, дети часто умирают в раннем возрасте (наиболее частая причина смерти — сепсис). Как правило, заболевание приводит к инвалидизации больных.

Поздняя кожная порфирия

Поздняя кожная порфирия — гетерогенная группа врожденных или приобретенных порфирий, в основе которых лежит дефицит фермента уропорфириногендекарбоксилазы, что приводит к накоплению уропор-

Табл. 62. Диагностические критерии врожденной эритропоэтической порфирии

Диагностические критерии врожденной эритропоэтической порфирии	Примечания
1. Красный цвет мочи 2. Резко выраженная фотосенсибилизация кожи (образование пузырей, язв, атрофических изменений, рубцов, гипер- или гипопигментных пятен под влиянием солнечного света) на открытых участках тела	Обусловлен наличием в моче уропорфирина I Признак появляется через несколько дней или недель после рождения ребенка
3. Положительный ультрафиолетовый тест	В ультрафиолетовых лучах красным светом светятся моча, эритроциты периферической крови, зубы, эритропоэтические клетки костного мозга
4. Обнаружение в моче, кале, эритроцитах, плазме большого содержания порфиринов с преобладанием уропорфирина-I	В норме в плазме обнаруживается только копропорфин (до 0.01 г/л, другие фракции порфиринов отсутствуют; в эритроцитах содержание протопорфирина 0.05-0.6 г/л, копропорфирина не > 0.02-0.04 г/л, уropopфopиpина от 0 до 0.01 г/л, суточная экскреция с мочой уropopфopиpина 0.04 мкг
5. Резкое снижение содержания уropopфopиpиногенсинтeтазы в эритропоэтических клетках костного мозга (в стеральном пунктате) и эритроцитах	
6. Наличие гемолитического синдрома различной степени выраженности	Проявления гемолитического синдрома: нормоцитарная анемия, повышенное количество ретикулоцитов в крови, раздражение красного кровяного ростка (по данным миелограммы), неконъюгированная гипербилирубинемия , снижение осмотической стойкости эритроцитов, укорочение срока жизни эритроцитов
7. Розовато-коричневое окрашивание зубов (эритродонтия)	
8. Чрезмерно развитый волосяной покров кожи (гипертрихоз)	

фиринов, поступлению их в плазму и выделению с мочой. Клиническая картина заболевания, в частности, кожная симптоматика появляется обычно в возрасте старше 40 лет, что отражено в названии болезни — поздняя кожная **порфирия**. Различают следующие формы поздней кожной порфирии:

- спорадическая (тип I);
- семейная или наследственная (типы II, III);

- гепатоэритропоэтическая (очень редкая форма);
- приобретенная (возникающая под влиянием галогенизированных углеводов и других химических веществ).

Молекулярные основы и патогенез

Наиболее частой формой является *семейная поздняя кожная порфирия*, она составляет около 25–50% всех случаев поздней кожной порфирии. Заболевание наследуется **аутосомно-доминантно**. Больные являются гетерозиготами, активность фермента уропорфириногендекарбоксилазы снижена и составляет 50% от нормы. В редких случаях бывает *гомозиготная форма* заболевания (она обозначается как гепатоэритропоэтическая порфирия), активность фермента уропорфириногендекарбоксилазы при этом составляет всего лишь 3–27% (эта форма описана далее отдельно).

Ген, кодирующий синтез уропорфириногендекарбоксилазы, расположен в области хромосомы 1. При семейной поздней кожной порфирии обнаружены множественные мутации гена уропорфириногендекарбоксилазы, что приводит к заменам различных аминокислот или делеции экзонов гена и снижению активности фермента.

Семейная кожная порфирия включает II и III типы. Для II типа характерно снижение уропорфириногендекарбоксилазы в эритроцитах, печени и других тканях, при III типе активность фермента снижена только в печени, а в эритроцитах и других тканях нормальная.

Спорадическая поздняя кожная порфирия характеризуется тем, что активность фермента уропорфириногендекарбоксилазы снижена только в печени, в эритроцитах и других тканях — нормальная. При использовании каталитического и **иммунореактивных** методов исследования уропорфириногендекарбоксилазы в гепатоцитах получены данные, указывающие на то, что абсолютный уровень фермента нормальный или даже увеличен, но активность его снижена.

После продолжительной ремиссии, индуцированной кровопусканием, активность фермента нормализуется. Не обнаружены также мутации гена уропорфириногендекарбоксилазы (Carey, Franklin, Brown, 1993).

Эти данные, а также отсутствие семейного анамнеза позволяют предполагать, что, возможно, спорадическая поздняя кожная порфирия является не врожденной, а **приобретенной**.

Приобретенная поздняя кожная порфирия развивается под влиянием некоторых химических веществ. Она была зарегистрирована в Турции в 1956–1961 гг. более чем у 3 000 человек. Причиной ее возникновения было применение в сельском хозяйстве фунгицида гексахлорбензена. Она может развиваться также при воздействии на организм других полигалогенизированных ароматических углеводов (2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксин, 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота, 2,4,5-трихлорфеноксиуксусная кислота). Эти химические вещества **ингибируют** в гепатоцитах активность фермента уропорфириногендекарбоксилазы и вызывают развитие симптоматики приобретенной поздней кожной порфирии.

При поздней кожной порфирии вследствие недостаточной активности фермента **уропорфириногендекарбоксилазы** нарушается превращение **уропорфириногена-III** в **копропорфириноген-III**, а также превращение **уропорфириногена-I** в **копропорфириноген-I**, вследствие чего происходит накопление **уропорфиринов** в плазме крови, эритроцитах, печени и коже.

Важнейшей особенностью поздней кожной порфирии является поражение кожи. Оно обусловлено тем, что **порфирины**, отложившиеся в коже, адсорбируют свет, переходят в возбужденное состояние и вызывают образование в аэробных условиях супероксидных соединений, перекисей, свободных радикалов, повреждающих клетки кожи.

Порфирины повреждают **лизосомальные** мембраны, и из лизосом выходят **протеолитические** ферменты, повреждающие кожу. Поражению кожи способствуют также активация системы комплемента и выделение **полиморфоядерными** лейкоцитами **протеолитических** ферментов. Под влиянием этих патофизиологических процессов на коже появляются пузыри, рубцы, кожа становится легко уязвимой. Накопившиеся в коже **уропорфирины** усиливают синтез коллагена фибробластами кожи, что вызывает развитие **склеродермоидных** изменений. Патогенез гипопигментации и гиперпигментации кожи остается неясным.

Избыточное накопление порфиринов в печени вызывает нарушение ее функциональной способности.

Одним из патогенетических факторов (нередко и провоцирующих) является перегрузка железом гепатоцитов и клеток других тканей. Она обнаруживается при поздней кожной порфирии очень часто. Железо **ингибирует уропорфириногендекарбоксилазу** и **уропорфириногенсинтетазу (уропорфириноген-III-косинтазу)** и способствует окислению **уропорфириногена** в **уропорфирин**.

Клиническая картина

Поздняя кожная порфирия является наиболее распространенной среди всех порфирии. Болеют одинаково часто мужчины и женщины. Заболевание встречается во всех регионах мира. Особенно часто заболевание развивается среди народов банту в Южной Америке, что связано с их высокой заболеваемостью **гемосидерозом**.

Заболевание проявляется в возрасте 30-40 лет или старше. Провоцируют развитие симптоматики прием препаратов железа, заболевание вирусным гепатитом С, хроническая почечная недостаточность. Основным клиническим синдромом является поражение кожи, однако существуют и **внекожные** проявления заболевания (поражение печени, желудочно-кишечного тракта, нервной системы).

Поражение кожи и придатков

Ведущими дерматологическими симптомами поздней кожной порфирии являются пигментация, легкая ранимость кожи, пузыри, гипертрихоз, рубцы.

Пигментацию кожи можно считать первым проявлением заболевания. Пигментация возникает на открытых участках тела (лицо, шея, кисти, верхняя часть груди). Вначале она имеет красноватый оттенок (эритема, напоминает легкий ожог) и особенно легко возникает под влиянием солнечных лучей. В дальнейшем пигментация приобретает красновато-синюшный, бронзовый, иногда землисто-серый оттенок. У многих больных пигментация может быть особенно ярко выражена в **периорбитальных** областях. Пигментация кожи более яркая у brunetов, менее интенсивная — у блондинов. У некоторых больных пигментация кожи длительное время (многие годы) остается единственным признаком заболевания.

Легкая ранимость кожи является вторым характернейшим проявлением поздней кожной порфирии. Даже незначительные травмы кожи (легкое трение, давление, пощипывание, бритье, вытирание лица махровым полотенцем) приводят к образованию эрозий на открытых участках тела.

Появление пузырей на коже — следующий классический признак поздней кожной порфирии. Пузыри возникают на открытых участках тела и имеют различную величину — от просяного зернышка до горошины и больше. Описаны случаи, когда диаметр пузырей достигал 6–8–10 см в диаметре и даже больше. Кожа вокруг пузыря обычно не изменена или слегка отечна. Содержимое пузыря обычно серозное или **серозно-геморрагическое**, при инфицировании пузыря становится гнойным. Вначале пузыри появляются только после **механической** травмы кожи, в последующем они спонтанно появляются и вскрываются с образованием эрозий и язв. Наиболее часто пузыри появляются на тыльной поверхности кистей, лице, в области ушных раковин, задней поверхности шеи, реже — на губах, в участках облысения кожи головы. У женщин пузыри могут появляться также на закрытых участках тела — в области спины, бедер, голеней, причем они крупнее, чем на открытых участках тела.

При благоприятном течении заболевания пузыри сохраняются около 10–14 дней, при неблагоприятном — около 2–3 мес. Образовавшиеся после вскрытия пузырей эрозии и язвы медленно заживают, покрываясь корочками и оставляя после себя рубцы и участки атрофии кожи различной степени выраженности. На лице участки атрофии кожи напоминают мелкие оспенноподобные рубчики.

Гипертрихоз встречается у 70–80% больных. Он развивается преимущественно на лице, в **височно-скуловой** области, на переносице, ушных раковинах, характерны также очень густые брови, длинные ресницы. У женщин может наблюдаться гипертрихоз преимущественно нижней части лица. Описаны редкие случаи, когда гипертрихоз явился первым признаком и развивался задолго до появления остальных симптомов поздней кожной порфирии.

Кроме вышеуказанных основных кожных симптомов при тяжелом течении заболевания наблюдается быстрое и преждевременное *старение* кожи лица (глубокие морщины, «кисет» вокруг рта), и больные выглядят значительно старше своего возраста.

В поздних стадиях заболевания на тыле кистей и на лице появляются *милиумподобные высыпания* в виде очень мелких плотных образований белого цвета. Они располагаются группами по 5–10 элементов на месте бывших пузырей и эрозий. Иногда, если поцарапать кожу, их удастся даже вылущить.

Приблизительно у 15–20% больных *поражаются ногти*. Они становятся тусклыми, *деформируются*, иногда приобретают вид часовых стекол. У некоторых больных ногти расслаиваются.

Описанные изменения кожи и ногтей наиболее выражены в летнее время и несколько меньше зимой.

И. П. Кузнецова и соавт. (1981) описали атипичные дерматологические проявления поздней кожной порфирии. Они наблюдаются у 8–9% больных. К атипичным кожным проявлениям относятся следующие формы:

- **склеродермоподобная** (она характеризуется поражением только кожи лица, шеи, пальцев рук; уплотнением кожи и последующей ее атрофией; чередованием пигментированных и депигментированных участков кожи; **восковидным** цветом кожи);
- **склеровитилигиозная** (характеризуется появлением обширных депигментированных пятен на месте бывших пузырей, чаще всего в области лица — на лбу, в височных, скуловых областях);
- **инфильтративно-бляшечная** (или волчаночноподобная) форма с появлением **эритематозных** очагов на лице с инфильтрацией по краям (эритема напоминает **волчаночную «бабочку»**) без атрофии кожи;
- **меланодермия-порфирия** — форма с выраженной пигментацией кожи;
- **порфириновый хейлит** (характеризуется появлением в области красной каймы губ отека, эрозий, шелушения).

Внекожные проявления

Поражение печени. По мнению большинства исследователей, поражение печени обязательно наблюдается при поздней кожной порфирии. Клиническими признаками вовлечения печени в патологический процесс являются легкий желтушный оттенок, эритема в области ладоней («печеночные ладони»), «сосудистые звездочки» в области верхних отделов туловища, болезненность при пальпации в области правого подреберья, увеличение и уплотнение печени при пальпации. Изменяются также лабораторные показатели функционального состояния печени. Возможно развитие клинической картины цирроза печени.

У пациентов с поздней кожной порфирией отмечается **увеличение** заболеваемости раком печени. У некоторых больных развитию рака печени предшествовал длительный период существования симптоматики поздней кожной порфирии.

Поражение желудочно-кишечного тракта. В развернутой стадии поздней кожной порфирии часто развиваются хронический гастрит, дуоденит, хронический колит. Клиническая симптоматика поражения же-

лудочно-кишечного тракта аналогична проявлениям, наблюдающимся при поражениях другой этиологии.

Поражение нервной системы. При поздней кожной **порфирии** могут возникать клинические признаки поражения нервной системы. Н. П. Кузнецова и соавт. (1981) описывают следующие формы поражения нервной системы:

- **вегетативная дистония** (проявляется сердцебиениями, перебоями и постоянными неинтенсивными болями в области сердца, неустойчивым артериальным давлением, вздутием живота, иногда беспричинной непродолжительной диареей);
- **астено-вегетативный синдром** с трофическими нарушениями (общая слабость, нарушение сна, потливость преимущественно в области кистей, стоп, иногда субфебрильная температура, снижение работоспособности, подавленное настроение);
- **полиневритический синдром** (характеризуется значительной атрофией мышц **кисти**, лица, плечевого пояса, нарушением чувствительности по типу чулок и перчаток).

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается только при тяжелом течении поздней кожной порфирии и характеризуется развитием **миокардиодистрофии**, что проявляется тахикардией, нередко аритмиями, приглушенностью тонов сердца, диффузными изменениями ЭКГ (снижение амплитуды зубца Т преимущественно в левых грудных отведениях). Клинически выраженные симптомы недостаточности кровообращения бывают редко.

Поражение глаз. При поздней кожной порфирии могут наблюдаться поражения глаз. Наиболее характерными изменениями роговицы являются тонкостенные **сервато-желтые** пузырьки диаметром до 3 мм. Вокруг пузырьков располагаются вновь образованные сосуды. В последующем на месте пузырьков могут появиться точечные очаги помутнения.

У некоторых больных может отмечаться пигментация конъюнктивы и склеры в виде кольца или **полулуния**.

Приблизительно у трети больных наблюдаются при офтальмоскопии изменения глазного дна (расширение вен, гиперемия и пигментация дисков зрительных нервов, в наиболее тяжелых случаях возможна пигментная дегенерация сетчатки).

Поражение ЛОР-органов. При поздней кожной порфирии возможно развитие вазомоторного ринита, при тяжелом течении заболевания — дистрофические и **атрофические** изменения слизистой оболочки носа. У некоторых больных отмечается снижение слуха в связи с развитием неврита слуховых нервов.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Существенных изменений, как правило, не отмечается. При тяжелом течении заболевания, особенно при инфицировании пузырей и поражении внутренних органов, возможно развитие анемии и увеличение СОЭ.

Анализ мочи. При тяжелом течении заболевания возможно появление небольшой протеинурии. Моча имеет красноватый оттенок. При исследовании в ультрафиолетовом свете обнаруживается красное свечение за счет наличия в моче порфиринов. В моче больных повышена концентрация уропорфирина-I и 7-карбоксипорфиринов, возможно также увеличение 5- и 6-карбоксипорфиринов и копропорфирина, но в значительно меньшей степени по сравнению с урокопропорфирином-I. Суточная экскреция уропорфирина-I может составить около 3 000 мкг/сут.

Анализ кала. Характерно резкое увеличение экскреции с калом копропорфирина, уропорфирина-I, 7-карбоксипорфирина, изокопропорфирина и гетерогенной группы белковых конъюгатов порфиринов, обозначаемых как фекальные X-порфирины. Общая суточная экскреция порфиринов с калом значительно превышает суточное выделение их с мочой. В пробе с ультрафиолетовым светом наблюдается красное свечение кала.

Биохимический анализ крови. Наиболее характерным признаком является высокое содержание в крови уропорфирина, 7-карбоксипорфирина и иногда изокопропорфирина. При нарушении функции печени определяется повышение содержания билирубина (как конъюгированного, так и неконъюгированного), аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, возможно снижение содержания альбумина и повышение — γ -глобулинов, увеличение тимоловой пробы. У многих больных отмечается повышение содержания в крови железа и ферритина.

Определение активности фермента уропорфириногендекарбоксилазы. Активность фермента уропорфириногендекарбоксилазы определяется в эритроцитах и в печеночных биоптатах каталитическим и иммунореактивным методом. Первый метод позволяет судить об активности фермента, второй — о его количестве. Данные об активности и количестве уропорфириногендекарбоксилазы в зависимости от типа поздней кожной порфирии представлены в табл. 63.

Из таблицы видно, что при I (спорадическом) типе поздней кожной порфирии имеет место только снижение активности уропорфири-

Табл. 63. Количество и активность уропорфириногендекарбоксилазы в эритроцитах и гепатоцитах больных поздней кожной порфирией

Типы поздней кожной порфирии	Уропорфириногендекарбоксилаза				Семейный характер заболевания
	Эритроциты		Гепатоциты		
	Каталитическая активность	Количество (иммунореактивный метод)	Каталитическая активность	Количество (иммунореактивный метод)	
Тип I (спорадический)	Норма	Норма	Снижена	Норма	Отсутствует
Тип II (семейный)	Снижена	Снижено	Снижена	Снижено	Присутствует
Тип III (семейный)	Норма	Норма	Снижена	Снижена	Присутствует

ногендекарбоксилазы в гепатоцитах, а количество фермента в эритроцитах и гепатоцитах нормальное.

II тип (семейный) характеризуется снижением количества и активности уропорфириногендекарбоксилазы в печени и эритроцитах, а при III (семейном) типе — только в гепатоцитах.

Исследование биоптатов печени. При морфологическом исследовании определяют изменения, характерные для хронического гепатита, нередко цирроза печени, жировой гепатоз, фиброз печени (С. Д. Подымова, 1998). С помощью люминесцентно-микроскопического исследования выявляется красное свечение ткани печени в ультрафиолетовых лучах, связанное с отложением уропорфирина. Характерно также отложение железа преимущественно в портальных трактах, гепатоцитах, звездчатых ретикулоэндотелиоцитах. В гепатоцитах часто обнаруживаются включения, состоящие из иглообразных кристаллов, дающих двойное светопреломление.

Диагноз

Распознавание поздней кожной порфирии облегчается при использовании диагностических критериев (табл. 64).

Гепатоэритропоэтическая порфирия

Гепатоэритропоэтическая порфирия — редкая форма порфирии, обусловленная гомозиготным дефицитом уропорфириногендекарбоксилазы. Заболевание встречается очень редко, во всем мире насчитывается около 20 человек, болеющих этим заболеванием.

При гепатоэритропоэтической порфирии выявлены точечные мутации гена уропорфириногендекарбоксилазы с заменой глицина на глютаминую кислоту в 281-м положении, у некоторых больных с заменой глютамина на лизин в 167-м положении, что приводит к снижению активности уропорфириногендекарбоксилазы и нарушению обмена порфиринов. Активность фермента уропорфириногендекарбоксилазы при гепатоэритропоэтической порфирии снижена до 3–27% по сравнению с нормой.

Клиническая картина

Клиническая симптоматика гепатоэритропоэтической порфирии очень напоминает клинику врожденной эритропоэтической порфирии. Заболевание обычно начинается в младенческом и детском возрасте. Для гепатоэритропоэтической порфирии характерны резко выраженная светочувствительность (появление под влиянием света на коже пузырей, рубцов, обезображивание кожи, склеродермоподобные изменения); гипертрихоз; эритродонтоз; красный цвет мочи; анемия, чаще гемолитическая; увеличение печени и селезенки.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Может иметь место нормоцитарная анемия различной степени выраженности.

Табл. 64. Диагностические критерии поздней кожной порфирии

Диагностические критерии	Примечания
1. Проявление клинической симптоматики в возрасте 40 лет и старше	У 1 % больных поздняя кожная порфирия проявляется в детском возрасте
2. Светочувствительность и поражение кожи (пигментация, легкая ранимость, пузыри, гипертрихоз, атрофия и рубцы)	
3. Клинические и лабораторные признаки поражения печени	
4. Красный цвет мочи	
5. Положительный ультрафиолетовый тест	В ультрафиолетовых лучах появляется красное свечение мочи и кала
6. Обнаружение в моче большого количества уропорфирина-I, 7-карбоксипорфиринов и в меньшей степени — копропорфирина	В пользу диагноза поздней кожной порфирии закономерно свидетельствует выраженное преобладание экскреции с мочой уропорфирина над экскрецией копропорфирина. Обратное соотношение характерно для вариегатной порфирии
7. Обнаружение в кале высокого содержания изокопропорфирина, уропорфирина, причем отношение изокопропорфирина к копропорфину не ниже 0.1	
8. Повышенное содержание в крови уропорфирина и 7-карбоксипорфирина	
9. Снижение активности или количества фермента уропорфориногендекарбоксилазы в эритроцитах или гепатоцитах	Результаты зависят от типа поздней кожной порфирии (см. табл. 63)
10. Исследование биоптатов печени (красное свечение ткани печени при люминесцентной микроскопии, обнаружение в гепатоцитах включений, состоящих из иглообразных кристаллов)	Критерий не является рутинным, биопсия печени производится только в трудных для диагностики случаях с выраженными признаками поражения печени

Анализ мочи. Характерны красный цвет мочи, а также повышенное содержание в моче порфиринов, преимущественно уропорфирина-I и в меньшей мере 7-карбоксипорфирина и изокопропорфирина.

Анализ кала — высокое содержание уропорфирина, 7-карбоксипорфирина, изокопропорфирина.

Биохимический анализ крови. При нарушении функции печени отмечается гипербилирубинемия (умеренно выраженная), повышение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, уровня γ -глобулинов и тимоловой пробы. В плазме крови определяется повышенное содержание уропорфирина и 7-карбоксипорфирина.

Чрезвычайно характерно повышенное содержание в эритроцитах цинк-протопорфирина. Активность уропорфориногендекарбоксилазы

в эритроцитах или фибробластах резко снижена (до 2-10% по сравнению с нормой), причем не только у больного, но и членов его семьи.

Дифференциальный диагноз

При дифференциальной диагностике гепатоэритропоэтической порфирии и врожденной эритропоэтической порфирии можно воспользоваться различиями, представленными в табл. 65.

Табл. 65. Дифференциально-диагностические различия между гепатоэритропоэтической порфирией и врожденной эритропоэтической порфирией

Признаки	Гепатоэритропоэтическая порфирия	Врожденная эритропоэтическая порфирия
Возраст, в котором проявляется клиника заболевания	Младенческий или детский возраст	Вскоре после рождения
Повышенное содержание в эритроцитах Zn-протопорфирина	Характерно	Не характерно
Клинические и лабораторные признаки поражения печени	Наблюдаются часто	Мало выражены, наблюдаются редко
Энзимный дефект в эритроцитах	Дефицит уропорофириноген-декарбоксилазы	Дефицит уропорфириногенсинтетазы
Повышенное содержание в моче и кале изокопропорфирина	Характерно	Не характерно

Протопорфирия (эритропоэтическая протопорфирия)

Протопорфирия (эритропоэтическая протопорфирия) — форма порфирии, характеризующаяся снижением активности фермента феррохелатазы (гемсинтетазы) и накоплением протопорфирина в плазме, эритроцитах и кале. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и является наиболее распространенным в группе эритропоэтических порфирий.

Патогенез

В основе болезни лежат многочисленные дефекты гена феррохелатазы, расположенного на 18-й хромосоме (обнаружено более 25 молекулярных дефектов, точечных мутаций и замен аминокислот), вследствие чего снижается активность феррохелатазы. У пациентов-гетерозигот активность фермента составляет 20–50% от нормы, а у гомозигот — менее 10%. Низкая активность феррохелатазы обнаруживается в костном мозге, ретикулоцитах, лимфоцитах, печени, фибробластах кожи и других тканях. Снижение активности феррохелатазы приводит к накоплению протопорфирина в эритрокариоцитах костного мозга, в печени, в эритроцитах, в плазме (высвобождается из эритроцитов и посту-

пает в плазму), кроме того, протопорфирин выделяется с желчью и калом. Большие количества выделяемого с желчью протопорфирина могут вызывать развитие холестаза.

После высвобождения протопорфирина в плазму он захватывается эндотелиоцитами капилляров кожи и вызывает повреждение кожи под влиянием солнечных лучей. Молекулы протопорфирина под воздействием света генерируют свободные молекулы кислорода, радикалы и перекисные соединения, стимулируется перекисное окисление липидов, все эти процессы вызывают повреждение кожи. Активируются также система комплемента и хемотаксис нейтрофилов, что усугубляет кожные изменения.

Клиническая картина

Первые признаки заболевания появляются уже в детском возрасте, иногда — у взрослых. Характернейшим клиническим признаком заболевания является светочувствительность, но ее проявления отличаются от симптоматики, характерной для других форм порфирии, т.е. отсутствуют легкая ранимость кожи, пузыри, рубцы, гиперпигментация, гипертрихоз.

У больных эритропоэтической протопорфирией уже через несколько минут после пребывания на солнце на открытых участках тела появляются жжение, покалывание (фотопарестезии), зуд кожи, а через некоторое время (обычно через несколько часов) развиваются выраженная эритема, отек, крапивница, у отдельных больных может повышаться температура тела. При длительном пребывании больного на солнце возникают геморрагические высыпания. У некоторых больных на месте солнечных ожогов могут появиться пузыри, которые затем изъязвляются и оставляют после себя мелкие рубчики. Однако следует подчеркнуть, что появление пузырей и рубцов бывает редко и не характерно для эритропоэтической протопорфирии. В ряде случаев возникшие пузыри через несколько дней бесследно исчезают.

Необходимо отметить, что больные могут получить ожог даже через оконное стекло и летнюю, легкую синтетическую одежду. Это объясняется тем, что воздействие на кожу оказывают лучи света с длиной волны около 380–400 нм, и именно они свободно проходят через оконное стекло и синтетическую ткань.

Есть сообщения о том, что типичные кожные симптомы могут появляться у некоторых больных даже под влиянием интенсивного искусственного освещения, например, под влиянием театральных «юпитеров».

У многих больных воздействие на **коже** солнечного света ограничивается только субъективными ощущениями (зуд, жжение кожи), а объективных признаков поражения кожи может не быть. При длительном, часто повторяющемся воздействии солнечного света развиваются хронические изменения кожи: мелкие рубчики на лице, тыльной поверхности кистей, псевдодивертикулы в области щек и носа, толстые складки кожи, гиперкератоз на тыле кистей (пахидермия). Нередко кожные изменения, развивающиеся при эритропоэтической протопорфирии,

очень трудно отличить от фоточувствительности или фотодерматоза, не связанных с нарушением обмена порфиринов. **Poh-Fitzpatrick (1977)** наблюдал 600 светочувствительных пациентов и только у 8% обследованных обнаружил лабораторные признаки протопорфирии.

Приблизительно у 10% больных с **эритропоэтической протопорфирией** формируются камни в **желчевыводящих** путях, которые в своем составе содержат **протопорфирины** и дают красное свечение в ультрафиолетовых лучах. **Характерной** особенностью является развитие желчнокаменной болезни в раннем возрасте.

Эритропоэтическая протопорфирия у подавляющего большинства больных характеризуется лишь кожными проявлениями. Однако у некоторых больных в связи с выраженным отложением в печени протопорфиринов развивается тяжелый цирроз печени с прогрессирующей фатальной печеночной недостаточностью. При высоком уровне протопорфирина в крови может развиваться неврологическая симптоматика в связи с нейротоксичностью протопорфирина.

Следует еще раз **подчеркнуть**, что для большинства больных с эритропоэтической протопорфирией не характерно появление неврологических и висцеральных осложнений.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. Как правило, общий анализ крови существенных изменений не претерпевает. У некоторых больных развивается не тяжелая **гипохромно-микроцитарная** анемия.

Общий анализ мочи. Как правило, патологических изменений нет.

Биохимический анализ крови. Заметных отклонений от нормы обычно нет. При поражении печени наблюдается повышение содержания в крови билирубина, **аланиновой** и **аспарагиновой аминотрансфераз**. В последние годы появились сообщения о повышении в крови уровня **триглицеридов** при эритропоэтической протопорфирии, однако, это повышение не резко выражено.

Исследование показателей порфиринового обмена. Для эритропоэтической протопорфирии характернейшим биохимическим признаком является высокое содержание протопорфирина IX в костном мозге, эритроцитах, плазме, желчи и кале.

В моче протопорфирин IX отсутствует, так как плохо растворяется в воде. Главным источником большого количества **протопорфиринов** является костный мозг (клетки красного кроветворного ростка), эритроциты, **ретикулоциты**.

Для выявления протопорфиринов в эритроцитах и препаратах костного мозга используют **люминесцентно-микроскопическое** исследование крови. Высокий уровень протопорфиринов в эритроцитах обуславливает красное свечение при люминесцентной микроскопии.

Красное свечение в ультрафиолетовых лучах дает также и **гемолизат** крови больных с эритропоэтической протопорфирией. Если гемолизат хранится в темноте при комнатной температуре, то красная флюоресценция может наблюдаться в течение 24-36 ч.

Чрезвычайно характерным признаком является флюоресценция ретикулоцитов в мазках периферической крови.

Содержание в эритроцитах уropopфирина, копропорфирина нормальное, экскреция с мочой уropopфирина нормальная.

Определение активности феррохелатазы. В культуре лимфобластов или фибробластов активность феррохелатазы резко снижена.

Диагноз

Распознаванию эритропоэтической протопорфирии помогают следующие диагностические критерии (табл. 66).

Табл. 66. *Диагностические критерии эритропоэтической протопорфирии*

Диагностические критерии	Примечания
1. Светочувствительность и поражение открытых участков кожи в виде зуда, покраснения, ожога под влиянием солнечного света	
2. Положительный ультрафиолетовый тест (красное свечение ретикулоцитов, эритроцитов в мазках периферической крови; разведенной суспензии эритроцитов)	
3. Высокая концентрация свободного протопорфирина-IX в эритроцитах, плазме и кале	Содержание протопорфирина в эритроцитах в норме меньше 50 мкг/дл. Возможно повышение содержания протопорфирина-IX в эритроцитах при железodefицитной анемии, но обычно не более 300 мкг/дл
4. Отсутствие в моче протопорфирина-IX и нормальное содержание в моче уropopфирина и копропорфирина	

ОСТРЫЕ ИЛИ ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРФИРИИ

Острые, или индуцированные, порфирии характеризуются острым течением, выраженными неврологическими нарушениями и провоцируются различными эндогенными или экзогенными факторами. При этих видах порфирии имеется дефицит какого-либо из 4-х ферментов, участвующих в синтезе гема: порфобилиногендезаминазы, дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты, копропорфириногеноксидазы, протопорфириногеноксидазы. В результате указанных ферментных дефектов уменьшается образование гема и нарушается депрессия синтазы (синтетазы) δ -аминолевулиновой кислоты. Во время острого приступа возрастает активность синтазы δ -аминолевулиновой кислоты (недоста-

точный синтез гема по принципу обратной связи растормаживает этот фермент), и накапливаются предшественники порфиринов (δ -аминолевулиновая кислота и порфобилиноген).

Порфирии с неврологическими проявлениями

Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты

Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты (аминолевулинат-дегидратазная порфирия) является чрезвычайно редким заболеванием. В настоящее время описано всего 5 случаев этого вида порфирий, наследуется она **аутосомно-рецессивно**.

Дегидратаза δ -аминолевулиновой кислоты является вторым ферментом в цикле биосинтеза гема, катализирующим превращение δ -аминолевулиновой кислоты в порфобилиноген. Ген, кодирующий синтез дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты, расположен на хромосоме 9 (9q34). У всех 5 больных обнаружены **миссенс-мутации** (замена одного аминокислотного остатка в белковой молекуле на другой), которые явились причиной недостаточной активности дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты. Активность фермента у гетерозиготных пациентов снижается до величин ниже 41%, у гомозигот — ниже 1–7,5% по сравнению с нормой. В результате снижения активности **дегидрогеназы** δ -аминолевулиновой кислоты в организме накапливается большое количество δ -аминолевулиновой кислоты, оказывающей **нейротоксическое** действие. Определенное значение в развитии **нейропатий** имеет также высокий уровень **тирозинемии**, наблюдающийся при этом заболевании.

Клиническая картина

Клиника заболевания сходна с клиническими проявлениями острой перемежающейся порфирий. Провоцирующими моментами также могут быть психоэмоциональный стресс, употребление алкоголя, недоедание. Характерными признаками, как и при острой перемежающейся порфирий, являются абдоминальные боли, рвота, запор и поражение нервной системы (полиневрит, парезы), выраженная мышечная слабость, дыхательная недостаточность.

Диагностика

При постановке диагноза дефицита дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты учитывают абдоминальный синдром, поражение нервной системы, а также следующие *данные лабораторных исследований*.

- резкое увеличение экскреции с мочой δ -аминолевулиновой кислоты и **копропорфирина**;
- увеличение экскреции с мочой **порфобилиногена** может наблюдаться, но обычно не более чем в 4 раза по сравнению с нормой; нередко экскреция порфобилиногена остается нормальной;
- увеличение содержания в плазме крови δ -аминолевулиновой кислоты;

- увеличение содержания в эритроцитах **Zn-протопорфирина**;
- нормальное содержание или небольшое повышение порфиринов в кале;
- низкая активность **дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты** в эритроцитах;
- мутации гена **дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты** (выявляются с помощью ДНК-анализа).

Острая интермиттирующая порфирия

Острая интермиттирующая порфирия — наследственное **аутосомно-доминантное** заболевание, обусловленное дефицитом **порфобилиногендезаминазы** и характеризующееся накоплением предшественников синтеза **гема, δ -аминолевулиновой кислоты** и **порфобилиногена**.

Заболевание распространено преимущественно в северных странах Европы, особенно в Швеции («шведская» порфирия), регистрируется с частотой от 1–2 на 100 000 до 1 на 20 000 населения с учетом бессимптомных носителей дефектного гена (Каурпинен, 1992). А. В. Пивник и соавт. (1998) сообщают, что число носителей дефектного гена среди жителей Финляндии составляет 1 на 500 человек, в Северной Швеции — 1 на 1 000 человек.

Патогенез

При острой интермиттирующей порфирии обнаружено около 114 различных мутаций гена фермента **порфобилиногендезаминазы (гидроксиметилбилансинтазы)**, расположенного на 11 хромосоме 11q24. Эти мутации приводят к снижению активности порфобилиногендезаминазы у пациентов-гетерозигот до 50%, а у пациентов-гомозигот до 1–17% по сравнению с нормой. Активность фермента снижена во всех тканях и эритроцитах. Вследствие этого нарушается синтез **гема**, и накапливаются его предшественники — **порфобилиноген** и **δ -аминолевулиновая кислота**. Накоплению последней способствует устранение ингибирующего действия оптимальных количеств синтезированного **гема** на активность фермента **синтетазы δ -аминолевулиновой кислоты**. В нервной системе накапливается большое количество **δ -аминолевулиновой кислоты**, которая нарушает структуру и функцию нейронов, нервных волокон, **ингибирует** высвобождение **нейротрансмиттеров** и функцию **нейромышечных синапсов**. Под влиянием избытка **δ -аминолевулиновой кислоты** развиваются демиелинизация нервов и **аксональная нейропатия**, что обуславливает клинические проявления заболеваний. Определенное патологическое значение имеет накопление большого количества **триптофана** и **серотонина**, оказывающих **нейротоксическое** действие. Высокий уровень триптофана обусловлен снижением активности печеночной гем-зависимой **триптофан-пирролазы**, обеспечивающей метаболизм триптофана.

Клиническая картина

Чаще всего болезнь развивается у девушек и молодых женщин (Л. И. Идельсон, 1987). Заболевание проявляется приступами (атака-

ми), частота которых различна. Они могут продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев и прерываться **бесприступными** периодами различной продолжительности. Количество приступов (атак) также различное: у одних больных это 2–3 приступа за всю жизнь, у других — несколько приступов в течение каждого года жизни.

Вся клиническая симптоматика заболевания обусловлена поражением вегетативной нервной системы (автономная вегетативная нейропатия) и периферических нервов.

Основные симптомы острой перемежающейся порфирии представлены в табл. 67.

Как правило, приступы острой **перемежающейся порфирии** начинаются с *абдоминальной симптоматики*, обусловленной поражением вегетативной нервной системы. Наиболее характерным признаком являются боли в животе. Они интенсивные, могут локализоваться в **эпигастрии** и напоминать картину прободной язвы желудка и 12-перстной кишки, в правой подвздошной области и симулировать острый аппендицит, в правом подреберье и имитировать желчнокаменную болезнь. У некоторых больных появляются резко выраженные боли в поясничной области, что требует дифференциальной диагностики с заболеваниями почек и мочевыводящих путей. Появление болей в нижних отделах живота у женщин может привести к ложной диагностике внематочной беременности, тем более что нередко появлению болей предшествует задержка менструаций.

Кроме интенсивных болей в животе, больных беспокоят рвота, тошнота, выраженный метеоризм, запоры, нередко появляются поносы. Может появиться симптоматика паралитической кишечной непроходимости.

При осмотре больного обращают на себя внимание потливость, беспокойство, тремор, сухость языка, губ, вздутие живота, ослабление перистальтических шумов, резистентность, нередко — напряжение передней брюшной стенки.

Табл. 67. *Симптоматика острой интермиттирующей порфирии (Stein, Tschudy, 1970; Waldeström, 1957; Goldberg, 1959)*

Симптомы	Частота, %
Абдоминальные боли	85-95
Рвота	43-88
Запоры	48-84
Тахикардия	28-80
Мышечная слабость	42-68
Нарушения психики	40-58
Артериальная гипертензия	36-54
Экстраабдоминальные боли	50-52
Лихорадка	9-37
Нарушения чувствительности	9-38
Судороги	10-20
Респираторные параличи	9-14

При исследовании сердечно-сосудистой системы обнаруживаются тахикардия, приглушение сердечных тонов, повышение артериального давления. В последующем артериальная гипертензия часто становится постоянной.

Характерным признаком острой перемежающейся порфирии является выделение *розовой или красной мочи*.

Важнейшее клиническое проявление заболевания — *поражение периферической и центральной нервной системы*. Периферическая *нейропатия* обычно проявляется тяжелым полиневритом. Больных беспокоит выраженная мышечная слабость, она обычно начинается с проксимальных участков нижних конечностей и постепенно распространяется на руки и *дистальные* отделы ног. Наряду с этим появляются боли в руках и ногах и затруднение при ходьбе, резко снижается мышечная сила. Указанные симптомы могут быть асимметричными или симметричными. У больных отмечается снижение сухожильных рефлексов, при тяжелом течении развивается пара- или *тетрапарез*.

Поражение центральной нервной системы проявляется судорогами, *эпилептиформными* припадками, бредом, галлюцинациями. У некоторых больных в процесс вовлекаются черепно-мозговые нервы (обычно X и VII пара), нарушается функциональное состояние ствола мозга, развивается *бульбарный* паралич и наступает остановка дыхания, что требует проведения реанимационных мероприятий.

У многих больных отмечаются нарушение психики в виде депрессии, тоски, появление чувства страха смерти, дезориентации, галлюцинаций.

Течение заболевания бывает различным у разных больных. Пациенты-гетерозиготы обычно имеют скрытый дефицит порфобилиногендезаминазы и в обычных условиях чувствуют себя удовлетворительно. Однако существует ряд *предрасполагающих факторов*, которые способствуют обострению заболевания, как у гомо- так и у гетерозиготных пациентов. Такими предрасполагающими факторами могут быть беременность; роды; женские половые гормоны; низкокалорийная диета, приводящая к значительному снижению массы тела; прием алкоголя; стрессовые ситуации; ряд лекарственных препаратов (табл. 68).

Считается, что провоцирующие факторы вызывают повышение активности печеночной *аминолевулинатсинтазы* и увеличивают синтез δ -аминолевулиновой кислоты.

Препаратами, которые чаще всего провоцируют острую перемежающуюся порфирию, являются барбитураты, *дифенилгидантоин*, алкоголь, *гризеофульвин*, мефенитоин, мепробамат, сульфаниламиды, *вальпроевая кислота*.

Лабораторные данные

Общий анализ крови. В большинстве случаев существенных отклонений нет, однако в период острой атаки заболевания могут наблюдаться *нормохромная* анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Табл. 68. Препараты, провоцирующие острую интермиттирующую порфирию

Препараты, провоцирующие острую интермиттирующую порфирию	Препараты, потенциально опасные (могут провоцировать острую интермиттирующую порфирию)
Аминоглутетимид	Алкилирующие агенты
Барбитураты	Бемеград
Карбамазепин	Хлорамфеникол (левомицетин)
Карбромал	Клоназепам
Хлорохин	Клонидин
Хлорпропамид	Эритромицин
Даназол	Гидралазин (апрессин)
Диклофенак	Кетамин
Дифенилгидантоин (дифенин)	Метил-допа
Алкогольный эксцесс	Метоклопрамид (церукал)
Гризеофульвин	Метапирон
Изопропилмепробамат	Нифедипин
Мефенитоин	Паргилин
Мепробамат	Рифампицин
Новобиоцин	Спиринолактон (верошпирон)
Прогестины	Теофиллин
Пиразолоновые препараты	
Сульфаниламиды	
Толбутамид	
Вальпроевая кислота	
Синтетические эстрогены	

Примечание курсивом выделены наиболее опасные препараты.

Общий анализ мочи. Во время приступа заболевания появляется красный цвет мочи, могут определяться микрогематурия и альбуминурия.

Биохимический анализ крови. Во время приступа интермиттирующей порфирии возможно повышение уровня азота мочевины, гипонатриемия, незначительное увеличение активности аланиновой аминотрансферазы.

Для острой интермиттирующей (перемежающейся) порфирии патognомичны следующие лабораторные признаки:

- резко увеличенная экскреция с мочой порфобилиногена, она обычно колеблется в пределах от 220 до 880 мкмоль/сут (в норме 0—18 мкмоль/сут). В качестве скринингового метода, позволяющего предполагать избыток в моче порфобилиногена, используется тест Watson-Schwartz с реактивом Эрлиха. Принцип теста заключается в следующем. Порфобилиноген реагирует с реактивом Эрлиха, образуя окрашенный продукт розово-красного цвета. В связи с тем, что эта реакция может происходить с другими веществами, присутствующими в моче, в тесте используется экстракция и регулировка pH раствора для исключения влияния этих веществ. В пробирку к

1–2 мл свежей мочи больного прибавляют равное количество реактива Эрлиха (2% раствор **парадиметиламинобензальдегида**, растворенного в **4М-соляной** кислоте). При наличии **порфобилиногена** появляется вишнево-красное окрашивание. Такая же окраска может быть за счет присутствия в моче большого количества уробилина. Чтобы уточнить, за счет чего окрасилась моча, к смеси мочи и реактива Эрлиха прибавляют равное количество хлороформа. После отстаивания хлороформ окажется внизу, водный слой сверху. Если окраска обусловлена уробилином, она переходит в нижний слой, если окраска зависит от порфобилиногена, она остается в верхнем водном слое. Количественное определение порфобилиногена в моче производится по методу Blake, Poulos, Rossi (1992), который описан в работе И. В. Карповой и соавт. в журнале «Проблемы гематологии», 1998 г, № 1, с.43–48.

- резко увеличенная экскреция с мочой **δ-аминолевулиновой** кислоты от 150 до 760 **мкмоль/сут** (при норме 8–53 **мкмоль/сут**);
- увеличенный уровень порфобилиногена и **δ-аминолевулиновой** кислоты в плазме крови. Следует подчеркнуть, что значительное повышение содержания в плазме крови порфобилиногена и **δ-аминолевулиновой** кислоты наблюдается во время приступа **интермиттирующей** порфирии. Вне приступа повышение может оказаться незначительным. Повышенная экскреция этих веществ с мочой наблюдается как во время приступа, так и во **внеприступном** периоде, однако во время приступа показатели значительно более высокие;
- повышенная экскреция с мочой **уропорфирина** и **копропорфирина**;
- нормальная суточная экскреция с калом **копропорфирина** и **протопорфирина** (в норме концентрация общих **порфиринов** в кале меньше 200 **ммоль/кг** сухой массы кала);
- низкая активность **порфобилиногендезаминазы** в эритроцитах. Определение этого фермента имеет большое диагностическое значение, так как низкая его активность имеет место как при выраженной клинической симптоматике заболевания, так и при бессимптомном течении, например, у гетерозиготных больных. Как правило, в эритроцитах больных активность порфобилиногендезаминазы в два раза ниже нормального уровня. Однако приблизительно у 5–10% больных активность фермента остается нормальной.

Объясняется это тем, что фермент **порфобилиногендезаминаза** существует в двух изоформах, одна из которых присутствует только в **эритроидных** клетках, другая — в клетках практически всех тканей. У больных с нормальным уровнем фермента в эритроцитах генетический дефект связан со второй изоформой порфобилиногендезаминазы и для установления ее дефицита необходимо исследовать другие клетки (лимфоциты или **гепатоциты** печеночного биоптата).

Активность порфобилиногендезаминазы зависит также от возраста циркулирующих эритроцитов. В молодых эритроцитах активность фермента значительно выше, поэтому сдвиг общей популяции циркулирующих эритроцитов в сторону молодых клеток обуславливает

более высокую активность порфобилиногендезаминазы (И. В. Карпова и соавт., 1998).

Определение мутаций в гене порфобилиногендезаминазы. Ген порфобилиногендезаминазы локализован на хромосоме 11, занимает на ней около 10 тысяч пар нуклеотидов и состоит из 15 экзонов (Raich, Romero, Dubart и соавт., 1986). Две изоформы фермента порфобилиногендезаминазы кодируются двумя различными мРНК. Характерная для эритроидных клеток мРНК начинается с экзона 2; в другой мРНК, специфичной для клеток всех тканей, экзон 1 слит с экзоном 3.

В настоящее время обнаружено около 114 мутаций гена порфобилиногендезаминазы, большая часть из них представляет нуклеотидные замены, реже встречаются делеции и вставки, мутации в промоторной области гена. Для выявления мутаций гена применяются современные методы исследования структуры ДНК, такие как полимеразная цепная реакция, секвенирование (определение последовательности нуклеотидов), различные варианты электрофоретического конформационного анализа (стандартным считается денатурирующий гель-электрофорез, позволяющий идентифицировать мутацию в фрагментах ДНК по аномальной электрофоретической подвижности).

Для выявления мутаций гена порфобилиногендезаминазы производится обычно ДНК-анализ лимфоцитов больного. Определение мутаций гена порфобилиногендезаминазы является надежным методом диагностики острой перемежающейся порфирии, так как мутации выявляются как во время приступа, так и во время ремиссии заболевания, а также у лиц с бессимптомным носительством дефектного гена порфобилиногендезаминазы.

Диагноз

Острая перемежающаяся порфирия не всегда диагностируется своевременно в связи с вариабельностью и сочетанием различных симптомов. Диагностика заболевания облегчается при использовании диагностических критериев (табл. 69).

При диагностике острой перемежающейся порфирии следует учитывать также и то, что приступ заболевания часто развивается после приема алкоголя, некоторых лекарственных препаратов (см. табл. 10), во время беременности, родов, после психоэмоционального стресса.

В диагностике острой перемежающейся порфирии целесообразно использовать диагностический алгоритм, предложенный И. В. Карповой и соавт. (1998) (рис. 27).

Течение

Можно выделять следующие формы течения заболевания: носительство мутантного гена; латентная форма; манифестная форма.

Носительство мутантного гена порфобилиногендезаминазы характеризуется отсутствием клинических проявлений заболевания, может иметь место снижение активности фермента в эритроцитах, мутации выявляются с помощью генетического анализа.

Табл. 69. Диагностические критерии острой перемежающейся порфирии

Диагностические критерии	Примечания
1. Абдоминальный синдром (коликообразные, режущие постоянные боли в эпигастрии, правой подвздошной области или по всему животу + рвота + запор)	Наиболее частый диагностический критерий
2. Неврологический синдром (двигательные расстройства в виде вялых параличей и парезов, признаки полиневрита, бульбарные нарушения, поражение черепно-мозговых нервов, сенсорные расстройства, эпилептиформные судороги)	Неврологический синдром закономерно сочетается с абдоминальным синдромом
3. Психические нарушения (спутанность сознания, галлюцинации , бред, депрессия, бессонница, эмоциональная лабильность)	Наблюдается более, чем у 50% больных
4. Сердечно-сосудистый синдром (синусовая тахикардия, артериальная гипертензия)	Обычно наблюдается в остром периоде заболевания
5. Розовый или вишнево-красный цвет мочи	Обусловлен наличием в моче порфобилиногена
6. Отсутствие фоточувствительности и поражений кожи	
7. Резкое увеличение экскреции с мочой порфобилиногена и аминолевулиновой кислоты	Наблюдается также при вариегатной порфирии, но для нее характерен высокий уровень протопорфирина в плазме и кале
8. Увеличенный уровень порфобилиногена и аминолевулиновой кислоты в плазме крови	
9. Нормальная экскреция с калом протопорфирина и копропорфирина	
10. Снижение активности фермента порфобилиногендезаминазы в эритроцитах	У 5-10% больных активность фермента нормальная
11. Обнаружение мутаций в гене порфобилиногендезаминазы	Производится только в специализированных научно-исследовательских центрах

Латентная форма характеризуется наличием стертых клинических симптомов (неинтенсивные боли в животе, мышечная слабость, бессонница, психопатические изменения личности) и нарушениями порфиринового обмена.

Манифестная форма подразделяется на варианты: а) легкая форма; б) тяжелая форма; в) ступенчатая форма; г) острейшая форма (Н. П. Кузнецова и соавт., 1981).

- *Легкая форма.* У больных периодически возникают острые боли в животе, других клинических симптомов нет, течение благоприятное.
- *Тяжелая форма.* Характерны тяжелые приступы продолжительностью от 10–15 дней до 10 недель. В остром периоде наблюдается абдоминальная и неврологическая симптоматика, психические нару-

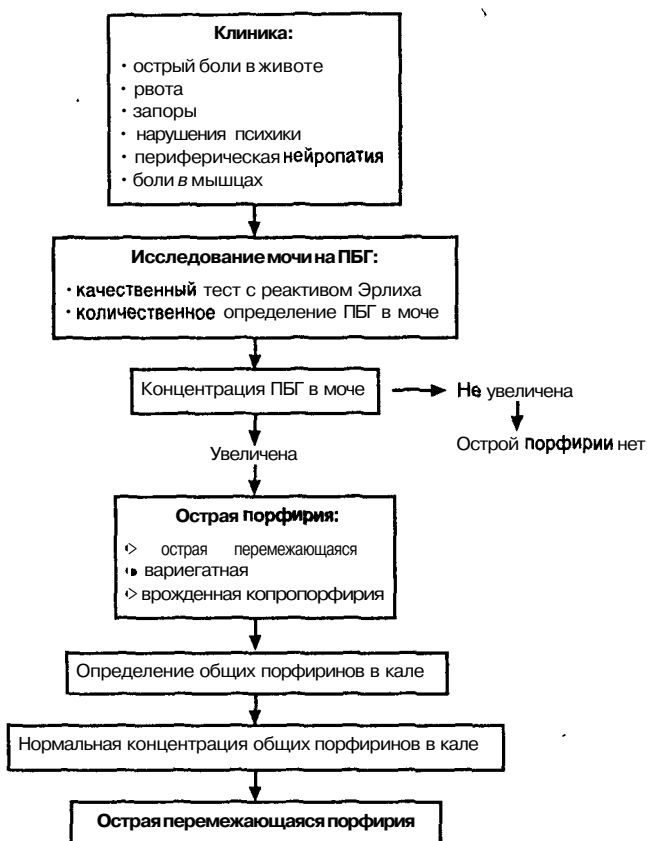


Рис. 27. Диагностика острой перемежающейся порфирии
(И. В. Карпова, 1998с изм.).

Примечание. ПБГ — порфобилиноген.

шения. Рецидивы наступают через несколько месяцев или 1–2 года.) Приступы у части больных заканчиваются летально.

- **Ступенчатая форма.** При этой форме каждый последующий приступ имеет более тяжелое течение в сравнении с предыдущим. Рецидивы наступают через 1–2 мес. Исход неблагоприятный. Третий или четвертый приступ заканчивается летально.
- **Острейшая форма.** Эта форма чаще всего развивается у женщин во время беременности. Характерно чрезвычайно тяжелое течение заболевания, резко выраженные неврологические нарушения. Как правило, эта форма заканчивается летально.

Прогноз

Н. П. Кузнецова и соавт. (1981) указывают, что прогноз при острой перемежающейся порфирии всегда серьезный, летальность составляет 24–60%. Чаще всего смерть наступает от **бульбарных** нарушений, обычно от паралича дыхательного центра. Тяжелыми прогностическими признаками считаются начало болезни в молодом возрасте (до 20 лет) и вовлечение в патологический процесс черепно-мозговых нервов.

Порфирии с неврологическими нарушениями и кожной фотосенсибилизацией

Вариегатная порфирия

Вариегатная порфирия — врожденное заболевание с **аутосомно-доминантным** наследованием, характеризующееся дефицитом фермента **протопорфириногеноксидазы**, накоплением **протопорфирина**, фотосенсибилизацией и поражением нервной системы.

Заболевание встречается в различных регионах мира с различной частотой, но особенно распространено в Южной Африке, где частота заболевания составляет 3:1000 населения. Предполагается, что больные **вариегатной порфирией** в Южной Африке являются потомками одной голландской супружеской пары, прибывшей сюда в 1688 г. В Финляндии частота заболевания составляет 1.3:100000 населения. Существует предположение, что английский король Георг III и другие потомки королевского дома Стюартов в Ганновере и Пруссии страдали этой формой порфирии.

Патогенез

Причиной заболевания являются мутации гена **протопорфириногеноксидазы**, который локализуется на хромосоме 1 (1q23). Наиболее часто мутации представлены заменой аминокислот в различных **экзонах** гена.

Вследствие мутаций гена **протопорфириногеноксидазы** снижается ее активность. Она составляет около 50% по сравнению с нормой у гетерозиготных пациентов и около 0–20% у гомозиготных пациентов. Этот фермент отвечает за синтез **протопорфирина** из **протопорфириногена**.

Фотосенсибилизация и поражения кожи обусловлены накоплением **протопорфирина** и в определенной степени **копропорфирина**. Они выделяются в плазму и вызывают фотохимические реакции в коже. Увеличенное количество **протопорфириногена** **ингибирует** фермент **копропорфириногеноксидазу**, что обуславливает накопление **копропорфириногена** и выделение в большом количестве с мочой **копропорфирина**.

Поражение нервной системы обусловлено повышенным накоплением в организме **δ-аминолевулиновой кислоты** (в связи индукцией активности **синтетазы δ-аминолевулиновой кислоты**) и **порфобилиногена** (в связи с угнетением активности фермента **порфобилиногендезаминазы**).

Клиническая картина

Клинические проявления вариегатной порфирии включают симптомы поражения кожи и нервной системы, т.е. симптомы, идентичные острой перемежающейся и поздней кожной порфирии.

Заболевание редко проявляется в допубертатном периоде, чаще симптоматика развивается в возрасте 20—30 лет.

Провоцирующими факторами могут быть прием алкоголя, барбитуратов, стрессовые ситуации, интеркуррентные инфекционные заболевания, беременность.

Поражение кожи характеризуется ее легкой ранимостью, появлением пузырей, эрозий, поверхностных рубцов, пигментацией, гипертрихозом. Осложнение эрозий, пузырей инфекцией и **склеродермоподобные** изменения более характерны для поздней кожной порфирии и мало характерны для вариегатной порфирии. Указанные кожные изменения появляются на открытых участках под влиянием солнечного света. Следует отметить, что поражения кожи появляются обычно за 3—4 года до первых острых симптомов вариегатной порфирии.

Поражение нервной системы обуславливает развитие острого абдоминального синдрома (боли в животе, рвота, запор) в связи с **гастроинтестинальной** автономной нейропатией, мышечной слабости, полиневрита, парезов, дыхательных нарушений.

Следует отметить, что выраженность клинической симптоматики бывает различной у разных больных. Выделяют *следующие клинические варианты течения вариегатной порфирии*:

- с кожными проявлениями и острыми абдоминальными приступами;
- с изолированными кожными проявлениями;
- с изолированными острыми абдоминальными приступами;
- с латентным течением (отсутствует клиническая симптоматика, заболевание диагностируется только на основании лабораторных данных).

Лабораторные данные

Общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови без существенных **изменений**.

Данные исследования порфиринового обмена. Важнейшими лабораторными признаками являются:

- высокая экскреция с калом протопорфирина и копропорфирина, причем содержание протопорфирина значительно преобладает над уровнем копропорфирина; в периоде обострения заболевания содержание порфиринов в кале увеличивается в еще большей степени;
- высокая экскреция с мочой копропорфирина и уропорфирина, с преобладанием экскреции копропорфирина;
- повышенная экскреция с желчью протопорфирина и копропорфирина;
- высокая экскреция с мочой δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена в острой фазе болезни; в периоде ремиссии количество этих веществ в моче остается нормальным или слегка повышенным;

Табл. 70. Диагностические критерии *вариегатной порфирии*

Диагностические критерии	Примечания
1. Фотосенсибилизация и поражение кожи (легкая ранимость, пузыри, эрозии, мелкие атрофические рубчики, гиперпигментация, гипертрихоз)	
2. Абдоминальный синдром (боли в животе, рвота, запор)	
3. Неврологический синдром (мышечная слабость, полиневрит, парезы, сенсорные расстройства)	
4. Флюоресценция плазмы крови с максимальной интенсивностью свечения при длине волны 626 нм и нейтральном pH	При поздней кожной порфирии максимум свечения наблюдается при другой длине волны
5. Высокая экскреция с калом протопорфирина и копропорфирина с преобладанием содержания протопорфирина	
6. Высокая экскреция с мочой протопорфирина и уропорфирина	
7. В периоде обострения высокая экскреция с мочой δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена	
8. Дефицит протопорфириногеноксидазы в фибробластах или лимфоцитах	
9. Отсутствие в моче 7-карбоксипорфириногена и изокопропирина	Этот признак отличает вариегатную порфирию от поздней кожной порфирии

- флюоресценция плазмы с максимальной интенсивностью при длине волны 626 нм и нейтральном pH, что соответствует характерному для этого заболевания белковому **конъюгату** протопорфирина;
- нормальное содержание в эритроцитах копропорфирина и уропорфирина;
- дефицит протопорфириногеноксидазы (в фибробластах или лимфоцитах).

Диагноз

Как видно из вышеизложенного, вариегатную порфирию очень трудно (почти невозможно) отличить только по клиническим признакам от острой перемежающейся порфирии и поздней кожной порфирии. Для диагностики вариегатной порфирии необходимо пользоваться **клинико-лабораторными** диагностическими критериями (табл. 70).

Врожденная копропорфирия

Врожденная копропорфирия — вариант порфирии с **аутосомно-доминантным** наследованием, характеризующийся дефицитом фермента копропорфириногеноксидазы, накоплением и **повышенной экскрецией** копропорфирина. Заболевание является одной из форм печеночных порфирий.

Патогенез

Заболевание развивается вследствие мутаций гена, расположенного на хромосоме 3 (3q12), что ведет к снижению активности фермента копропорфириногеноксидазы. У гетерозиготных пациентов активность копропорфириногеноксидазы составляет 50%, а у гомозиготных пациентов — 2–10% по сравнению с нормой. В результате низкой активности копропорфириногеноксидазы происходит накопление копропорфирина, прежде всего в печени, и поступление в больших количествах в плазму, он выделяется также с желчью. Наряду с этим значительно увеличивается в плазме уровень δ -аминолевулиновой кислоты (особенно при обострении заболевания), синтез которой происходит преимущественно в печени. Указанные изменения обуславливают фоточувствительность и нейропатию.

Клиническая картина

В допубертатном периоде заболевание протекает латентно. В постпубертатном периоде болезнь может проявиться клиническими признаками лишь у $1/2$ больных, у остальных по-прежнему протекает скрыто и диагностируется только на основании лабораторных данных.

Явная, манифестная форма заболевания по клиническим проявлениям напоминает острую перемежающуюся порфирию. Наиболее часто отмечаются боли в животе, рвота, могут обнаруживаться психические расстройства, парезы, полиневрит, но тяжесть неврологических нарушений не так велика, как при острой перемежающейся порфирии. У многих больных повышается артериальное давление, появляется тахикардия.

У части больных одновременно наблюдается фотосенсибилизация и поражение кожи (пузыри, эрозии, пигментации).

Лабораторные данные

Для наследственной копропорфирии характерны:

- высокий уровень экскреции с калом копропорфирина, особенно во время обострения заболевания, вместе с тем содержание протопорфирина в кале нормальное или только слегка повышено. Постоянно высокий уровень копропорфирина в кале считается постоянным, характерным признаком заболевания и определяется даже при латентном течении болезни;
- высокое содержание копропорфирина в моче;
- высокое содержание в моче уропорфирина, порфобилиногена и δ -аминолевулиновой кислоты в периоде обострения заболевания;
- снижение активности копропорфириногеноксидазы в фибробластах или лимфоцитах;
- повышение содержания протопорфирина в эритроцитах при варианте наследственной копропорфирии, который называется харде-ропорфирией.

Табл. 71. Двойные порфирии

Сочетание ферментных дефектов	Сочетание порфирии
Дефицит протопорфириногеноксидазы + дефицит уропорфириногендекарбоксилазы	Вариегатная порфирия + поздняя кожная порфирия
Дефицит уропорфириногендекарбоксилазы + дефицит порфобилиногендезаминазы	Поздняя кожная порфирия + острая интермиттирующая порфирия
Дефицит феррохелатазы + дефицит порфобилиногендезаминазы	Протопорфирия + острая интермиттирующая порфирия
Дефицит порфобилиногендезаминазы + дефицит протопорфириногеноксидазы	Острая интермиттирующая порфирия + вариегатная порфирия
Дефицит уропорфириноген-III-синтазы + дефицит уропорфириногендекарбоксилазы	Врожденная эритропоэтическая порфирия + поздняя кожная порфирия
Дефицит уропорфириноген-III-синтазы + дефицит копропорфириногеноксидазы	Врожденная эритропоэтическая порфирия + наследственная копропорфирия
Дефицит порфобилиногендезаминазы + дефицит копропорфириногеноксидазы	Острая интермиттирующая порфирия + наследственная копропорфирия

Прогноз

Прогноз при наследственной копропорфирии в целом считается сравнительно благоприятным, так как обострения наблюдаются реже и протекают значительно легче по сравнению с острой перемежающейся порфирией.

ДВОЙНЫЕ ПОРФИРИИ

В последние годы описаны сочетания двух ферментных дефектов в цикле биосинтеза **гема** у одного и того же больного. Такие виды порфирии называются двойными.

В настоящее время известны следующие двойные порфирии (табл. 71).

В клинической картине двойных порфирии сочетаются соответственно клинические и лабораторные признаки обоих видов порфирии.

В заключение приводим дифференциально-диагностическую таблицу порфирии (табл. 72).

Табл. 72. Дифференциальная диагностика порфирий

Признаки	Врожденная эритропоэтическая порфирия	Эритропоэтическая протопорфирия	Острая перемежающаяся порфирия	Наследственная копропорфирия	Вариетальная порфирия
Полиневрит	Нет	Нет	Резко выражен	Редко	Часто
Психические нарушения	Нет	Нет	Часто	Очень редко	Часто
Боли в животе	Нет	Нет	Сильные	Часто	Часто
Повышение АД	Нет	Нет	Часто	Бывает	Часто
Фоточувствительность и изменения кожи	Очень резко выражены	Отек кожи, эритема	Нет	Выражены	Выражены
Легкая ранимость кожи	Значительная	Нет	Нет	Бывает	Бывает
Образование рубцов на коже	Выражено	Нет	Нет	Часто	Часто
Гемолитическая анемия	Выражена	Крайне редко	Нет	Нет	Нет
Гипохромная анемия	Нет	Бывает	Нет	Нет	Нет
Сывороточное железо	N	T	N	N	N
Уропорфирин мочи	T	N	T	N или T	N или T
Копропорфирин мочи	T	N	T	↑	T
АЛК мочи	N	N	T	T при кризах	T при кризах
ПБГ мочи	N	N	T	T при кризах	T при кризах
Уропорфирин эритроцитов	T	N	N	N	N
Копропорфирин эритроцитов	↑	N	N	N	N
Протопорфирин эритроцитов	N	T	N	N	N
Копропорфирин кала	N	T	N	T	T
Протопорфирин кала	N	T	N	T	T

Примечание: ПБГ — порфобилиноген, АЛК — аминолевулиновая кислота; N — норма, T — повышено

Диагностика болезней
почек

 Поздняя кожная порфирия

Нет

Нет

Нет

Нет

Значительно
выражены

Характерна

Часто

Нет

Нет

Т

Т

Т

N

N

N

N

N

Т

Т

Т

Т

ОСТРЫЙ НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

ОСТРЫЙ ДИФфуЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Острый диффузный гломерулонефрит — острое иммуновоспалительное заболевание почек с первоначальным преимущественным поражением клубочков и вовлечением в патологический процесс всех почечных структур, клинически проявляющееся почечными и (или) внепочечными симптомами.

В настоящее время в зарубежной литературе и в МКБ-10 используется термин *острый нефритический синдром*, который включает ряд вариантов гломерулонефрита, отличающихся друг от друга определенными патогенетическими особенностями, но в то же время характеризующихся развитием синдрома острого воспаления клубочков, а в самых тяжелых случаях острой почечной недостаточности. Обычно острый нефритический синдром отождествляют с острым диффузным гломерулонефритом. Использование термина «острый нефритический синдром» оправдано, так как клинико-лабораторно он хорошо распознается, его главные проявления в целом однотипны для всех патогенетических вариантов, хотя определенные клинические особенности отдельных вариантов существуют.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что выделение патогенетических вариантов острого нефритического синдрома (гломерулонефрита) обязательно должно быть произведено, так как это имеет большое значение для правильного лечения больных.

Этиология

Основным этиологическим фактором является перенесенная стрептококковая инфекция (ангина, фарингит, обострение хронического тонзиллита, скарлатина, рожистое воспаление кожи). Чаще всего острый гломерулонефрит вызывается 12 и 49 штаммами β -гемолитического стрептококка группы А (постстрептококковый гломерулонефрит). Другими возможными этиологическими факторами могут быть вирус гепатита В (вызывает преимущественно мембранозный нефрит), вирусы краснухи, инфекционного мононуклеоза, герпеса, аденовирусы, в некоторых случаях острый гломерулонефрит может развиваться после перенесенной стафилококковой или пневмококковой инфекции (непостстрептококковый гломерулонефрит).

Острые гломерулонефриты, вызванные различными видами инфекции, называются *инфекционно-иммунными*.

Наряду с этим возможно развитие острого гломерулонефрита после введения (особенно повторного) вакцин, сывороток, а также вследствие индивидуальной непереносимости и гиперчувствительности к определенным лекарственным и химическим веществам, к пыльце растений, яду насекомых. Возможно также развитие гломерулонефрита

вследствие алкогольной интоксикации. Эти варианты составляют группу **неинфекционно-иммунных гломерулонефритов**.

Большую роль играет также генетическая предрасположенность к острому диффузному гломерулонефриту. Этиология острого диффузного гломерулонефрита представлена в табл. 73.

Этиологический диагноз ПСГН основывается на выявлении, по меньшей мере, двух из трех следующих признаков.

- присутствие в очагах инфицирования глотки или кожи β -гемолитических стрептококков группы А, относящихся к штаммам, содержащим потенциально **нефритогенный** протеин М (1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55 и 60 типы, особенно 12);
- определение в крови высоких титров антител к стрептококковым экзоферментам (**антистрептолизина, антистрептокиназы, антидезоксирибонуклеазы, антиникотиниладениндинуклеотидазы, антигиалуронидазы и анти-М-протеиновых антител**). Повышение титров к антистрептолизину начинается с 1–3 недели стрептококковой инфекции. Наиболее высокий титр отмечается на 3–5 неделе. Анти-М-протеиновые антитела появляются в крови через 4–6 недель после начала стрептококковой инфекции;
- выявление проходящего снижения концентрации в сыворотке крови компонента С3, С5 фракций комплемента, возвращающегося к норме через 8 недель после появления первых признаков заболевания почек.

Факторами, провоцирующими развитие острого постстрептококкового гломерулонефрита, являются **носительство β -гемолитического**

Табл. 73. Причины, вызывающие развитие острого гломерулонефрита

1 Инфекционные болезни

1.1 Постстрептококковый гломерулонефрит (ПСГН)

1.2 Непостстрептококковый гломерулонефрит

- вызванный стафилококками, **пневмококками**, энтерококками, палочкой Фридлендера, бруцеллами, брюшнотифозной палочкой, менингококками. Непостстрептококковый гломерулонефрит может развиваться при инфекционном эндокардите, сепсисе, пневмонии, **менингококковой** инфекции, брюшном тифе;
 - обусловленный вирусами гепатита В, инфекционного **мононуклеоза**, эпидемического паротита, ветряной оспы, вирусами Коксаки, ЕСНО,
 - вызванный простейшими (токсоплазмой, малярийным плазмодием) и трепонемами (бледная трепонема, лептоспира)
2. Полисистемные заболевания СКВ, васкулит, болезнь Шенлейн-Геноха, наследственный **легочно-почечный** синдром Гудпасчера (сочетание гломерулонефрита с поражением легких и кровохарканием, при этом у 90% больных определяются циркулирующие в крови антитела класса **IgG к базальной мембране капилляров**)
3. Применение **вакцин** (например, ассоциированной вакцины против дифтерии, коклюша и столбняка), **сывороток**
4. Воздействие **алкоголя** (наряду со скарлатиной и охлаждением **Р.Брайт** называл алкоголь одной из **ведущих** причин болезни)

стрептококка в зеве, на коже, респираторно-вирусные инфекции, охлаждение.

Патогенез и патоморфология

Острый диффузный гломерулонефрит является иммуновоспалительным заболеванием. Различают следующие патогенетические варианты острых гломерулонефритов:

- иммунокомплексный;
- «малоиммунный» (пауцииммунный);
- обусловленный появлением антител к гломерулярной базальной мембране;
- обусловленный антигенной мимикрией.

Имунокомплексный гломерулонефрит

Наиболее часто гломерулонефрит вызывается развитием *иммунных комплексов*. К иммунокомплексному гломерулонефриту относятся идиопатический пролиферативный гломерулонефрит, постинфекционный гломерулонефрит (в первую очередь, *постстрептококковый*), нефрит при СКВ, криоглобулинемии, вирусном гепатите В, шунт-нефрит, гломерулонефрит при сывороточной болезни, при геморрагическом васкулите. В зависимости от места образования иммунных комплексов различают *гломерулонефрит с циркулирующими иммунными комплексами* (иммунные комплексы возникают в сосудистом русле, а в почках локализуются вторично) и *гломерулонефриты с местным образованием иммунных комплексов* (непосредственно в гломеруле).

Антигены в иммунных комплексах могут быть экзогенными (антигены стрептококков, стафилококков и других бактерий; антигены вируса гепатита В и других вирусов; чужеродный белок при сывороточной болезни и др.) или эндогенными.

Среди экзогенных антигенов наибольшее значение имеют антигены стрептококка, так как постстрептококковый гломерулонефрит является наиболее частым вариантом острого гломерулонефрита. Антигенами стрептококка являются его токсины (стрептолизин, стрептокиназа, гиалуронидаза), в качестве нефритогенных антигенов стрептококка рассматриваются также М-протеин, липопротеины, тейхоевая кислота, нейраминидаза. Иногда в составе иммунных комплексов в почках обнаруживается антиген стрептококка — цитоплазматический протеин *эндострептолизин* с молекулярной массой 46 килодальтон.

Эндогенные антигены подразделяются на *внеклубочковые* и *клубочковые*. К внеклубочковым антигенам относятся антигены (ДНК) ядер клеток при СКВ, криоглобулины, компоненты опухолей и др. К клубочковым антигенам относятся антигены эпителиальных клеток клубочков почек — гликопротеин GP330, мезангиальные антигены, а также антигены базальной мембраны капилляров клубочков (см. далее), *эндотелиальные* антигены. Роль этих антигенов в патогенезе острого гломерулонефрита доказана экспериментально.

Антигены, занесенные в почку или циркулирующие в крови с последующим отложением в почке, вызывают образование соответствующих антител. Занесенный в почку антиген взаимодействует со специфическим циркулирующим в крови антителом, в результате чего формируется местный иммунный комплекс. Кроме того, происходит отложение в почке иммунных комплексов, образовавшихся в кровотоке.

Отложение иммунных комплексов

По мнению Holdsworth и Atkins (1994), в большинстве случаев при остром гломерулонефрите в почке откладываются иммунные комплексы, циркулирующие в крови. Этот путь появления иммунных комплексов в почке в первую очередь характерен для постстрептококкового и других инфекционных гломерулонефритов. Наиболее часто иммунные комплексы откладываются под эпителием на базальной мембране капилляров клубочков и в мезангиальной зоне.

Механизм отложения иммунных комплексов в почках до конца не изучен. Имеют значение следующие факторы: сродство антигена, входящего в состав иммунного комплекса, к базальной мембране капилляров; заряд антигена (**катионный** заряд способствует фиксации иммунного комплекса в почках); соотношение в иммунном комплексе антигена и антитела (эквивалентные количества антител и антигенов обуславливают большую **тропность** к почечной ткани); тип антител и их аффинность; фагоцитарная активность **мононуклеарных** клеток, обеспечивающих элиминацию иммунных комплексов из организма; местные **гемодинамические** факторы; повышенная проницаемость капилляров клубочков; величина иммунных комплексов (крупные комплексы удаляются из кровотока **ретикулоэндотелиальной** системой, менее крупные откладываются в почках). Огромную роль в механизме отложения иммунных комплексов в почках имеет наличие двух видов рецепторов. Один рецептор располагается на эпителиальных клетках клубочков почек и служит для связывания компонента комплемента **C3b**, второй рецептор локализован в почечном интерстиции и клубочках и связывается с Fc-фрагментом **IgG**. В области клубочков почек также имеются рецепторы для моноцитов и **нейтрофилов**.

При продолжающемся **иммуновоспалительном** процессе в почках постепенно развивается перегрузка мезангия все новыми и новыми порциями циркулирующих иммунных комплексов, и они сначала заполняют **субэндотелиально-мезангиальную** зону, а затем распространяются по **субэндотелиальному** пространству на периферию капиллярных петель (Е. М. Шилов, 2000).

Как указывалось ранее, иммунные комплексы могут формироваться непосредственно в самих клубочках: вначале в них откладывается антиген, затем антитело, при их соединении образуется иммунный комплекс. Поступлению в капиллярную стенку гломерул положительно заряженных антигенов (бактериальных, вирусных, опухолевых, лекарственных и других) способствует отрицательный заряд базальной мембраны капилляров клубочков.

Активация комплемента

Отложение иммунных комплексов вызывает активацию системы комплемента в клубочках почек.

Комплемент представляет собой систему каскадно действующих протеаз, которые последовательно активируются за счет отщепления или присоединения пептидных фрагментов, что приводит к бактериолизу или цитолизу (В. Т. Долгих, 1998). Система комплемента содержит 30 компонентов вместе с ингибиторами и регуляторами.

Комплемент участвует в защите организма от бактерий, вирусов, опухолевых клеток, однако, при ряде заболеваний, в том числе при гломерулонефрите, комплемент является гуморальным медиатором воспаления.

Компоненты комплемента выполняют следующие функции (Р. М. Хаитов и соавт., 2000):

- связывание с комплексом антиген-антитело (иммунным комплексом) (C1q);
- связывание с мембраной бактерий и усиление фагоцитоза (C4b, C3b);
- активирование других компонентов системы комплемента путем расщепления (C1r, C1s, C2b, Bb, D);
- выделение медиаторов воспаления (**дегрануляция** тучных клеток, сосудистые реакции) (C3a, C4a);
- формирование **мембраноатакующего** комплекса (перфорация мембраны клеток-мишеней) (C5b, C6, C7, C8, C9);
- выполнение функции рецепторов для белков комплемента на клетках организма (CR1, CR2, CR3, CR4, C1qR);
- **ингибирование** активации системы комплемента (C1inh.; C4bp; CR1; MCP — мембранный белок, связывающий 3b; DAF — decay accelerating factor — белок мембраны клеток, ускоряющий инактивацию C2b; H-протеаза, расщепляющая C3b; I-протеаза, расщепляющая C3b и C4b; P-пропердин — стабилизатор активного комплекса C3b/Bb; CD59).

При остром гломерулонефрите происходит активация системы комплемента, при этом ведущая роль принадлежит C3-компоненту. При активации C3-компонента в реакцию вступают все последующие компоненты системы комплемента (C5 → C6 → C7 → C8 → C9). Активация C3 происходит классическим (C1 → C4 → C2 → C3) и альтернативным (пропердин → компоненты В и D → C3) путем.

Имуноглобулины IgG и IgM активируют как классический, так и альтернативный путь; иммуноглобулин IgA и бактериальные полисахариды активируют только альтернативный путь.

Активация комплемента приводит к следующим важнейшим патогенетическим эффектам.

- повреждение базальной мембраны капилляров клубочков активированными фракциями комплемента C3a, C5a и мембраноатакующим комплексом (C5b-C9);

- привлечение в зону клубочков нейтрофилов и моноцитов (компоненты С3а, С5а, С5-С7 обладают хемотаксическим эффектом);
- дегрануляция базофилов и тучных клеток (происходит под влиянием компонентов С3а и С5а) с выделением медиаторов аллергии и воспаления (гистамина, лейкотриенов и др.);
- стимуляция продукции тромбоцитами тромбосана и серотонина.

Таким образом, активация системы комплемента, с одной стороны, непосредственно повреждает базальные мембраны капилляров клубочков, с другой стороны, способствует включению клеточных факторов патогенеза острого гломерулонефрита.

Клеточные факторы патогенеза острого гломерулонефрита и роль цитокинов и факторов роста

В патогенезе острого гломерулонефрита огромную роль играют клетки (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, мезангиальные, эндотелиальные клетки, тромбоциты, Т-лимфоциты) и цитокины — определенные биологически активные вещества, выделяемые клетками иммунной системы и обеспечивающие межклеточные взаимодействия.

Роль нейтрофилов. Нейтрофилы привлекаются в клубочки почек путем активации комплемента, интерлейкином ИЛ-8, а также путем взаимодействия Fc-рецепторов нейтрофилов с Fc-фрагментами антител, фиксированных в клубочках. Для того чтобы попасть в очаг воспаления, нейтрофилам необходимо преодолеть эндотелиальный барьер. Этому способствуют расположенные на нейтрофилах адгезивные молекулы (β_1 - β_2 -интегрины, иммуноглобулиноподобные клеточные адгезивные молекулы), взаимодействующие с соответствующими рецепторами и лигандами на эндотелиальных клетках и белках матрикса.

Нейтрофилы являются источником многочисленных веществ, вызывающих повреждение почек при остром гломерулонефрите. Нейтрофилы фагоцитируют иммунные комплексы и при этом выделяют большое количество лизосомальных протеолитических ферментов, повреждающих базальную мембрану и другие компоненты гломерул. Кроме того, при активации нейтрофилов выделяются и другие агрессивные факторы: свободные радикалы кислорода (анион супероксиды O_2^- , перекись водорода H_2O_2 , гидроксильный радикал OH^-), катионные белки. Нейтрофилы продуцируют также прокоагулянтные факторы, фактор активации тромбоцитов.

Роль моноцитов и макрофагов

Моноциты и макрофаги привлекаются в зону воспаления, т.е. в клубочки почек, активированной системой комплемента и путем связывания мембранных рецепторов моноцитов с Fc-фрагментами антител, причем, появляются в ткани почек раньше всех других клеток, образуют моноцитарный инфильтрат и способствуют повреждению почек. Моноциты продуцируют интерлейкин-1 β , обладающий выраженным провоспалительным эффектом, а также вызывающий пролиферацию мезангиальных клеток. Моноциты и макрофаги спо-

способствуют развитию гломерулонефрита и повреждению почек следующим образом:

- продуцируют биологически активные вещества, вызывающие протеинурию (лизосомальные протеолитические ферменты, кислородные радикалы);
- активируют процессы свертывания в микроциркуляторной системе почек, высвобождают тканевый фактор свертывания, который далее активирует фактор VII, Способствуют отложениям фибрина;
- синтезируют цитокин интерлейкин-1 β , резко стимулирующий воспалительный процесс, а также способствующий увеличению продукции ингибиторов активатора плазминогена эндотелиоцитами;
- продуцируют интерлейкин ИЛ-8, который является хемоаттрактантом для нейтрофилов и способствует накоплению их в клубочках.

Роль Т-лимфоцитов

При остром гломерулонефрите обнаружено скопление Т-лимфоцитов в клубочках почек, особенно при пролиферативной форме и гломерулонефрите с полулуниями. Установлено, что Т-лимфоциты могут оказывать непосредственное повреждающее действие на почечные клубочки. Кроме того, Т-лимфоциты путем продукции лимфокинов (фактор, стимулирующий макрофаги, интерлейкин-2, интерферон и др.) активируют и вовлекают в патологический процесс макрофаги, которые продуцируют прокоагулянтный фактор, что особенно выражено при гломерулонефрите с полулуниями. Т-лимфоциты продуцируют интерлейкин-2, который является фактором роста и дифференцировки Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и В-лимфоцитов, участвующих в иммуновоспалительных процессах. Особенно значительную роль Т-лимфоциты играют в патогенезе хронического гломерулонефрита.

Роль мезангиальных клеток

При остром гломерулонефрите наблюдается значительно выраженная пролиферация мезангиальных клеток. Она обусловлена влиянием активированного комплемента, иммунными комплексами, интерлейкином-1, ростовыми факторами, эндотоксинами. Активация и пролиферация мезангиальных клеток играет большую роль в развитии острого гломерулонефрита, так как сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- α . Кроме того, мезангиоциты вырабатывают интерлейкин-8, привлекающий нейтрофильные лейкоциты в зону мезангия, фактор активации тромбоцитов, трансформирующий ростовой фактор β .

Роль эндотелиальных клеток

Под влиянием иммунных комплексов и цитокинов происходит активация эндотелиальных клеток, что сопровождается выделением прокоагулянтных веществ, повышением сосудистой проницаемости, экспрессией молекул посредников адгезии лейкоцитов и антигенов системы HLA.

Роль эпителиальных клеток

Пролиферация эпителиальных клеток клубочков индуцируется цитокинами и ростовыми факторами. Эпителиальные клетки клубочков продуцируют **прокоагулянтные** вещества и ингибиторы активации **плазминогена**. Пролиферация эпителиальных клеток способствует образованию **полулуний** при активном гломерулонефрите и может обусловить его тяжелое течение.

Роль тромбоцитов

Активация тромбоцитов при гломерулонефрите происходит под влиянием иммунных комплексов, фактора активации тромбоцитов, который выделяется **базофилами, нейтрофилами, моноцитами, макрофагами**. Способствует активации тромбоцитов также их контакт с **коллагеном базальной мембраны капилляров**, поврежденной в результате иммунного воспаления, и, кроме того, снижение продукции **эндотелием капилляров клубочков простагличина**, противодействующего агрегации тромбоцитов.

Активированные тромбоциты выделяют медиаторы воспаления, **протеолитические ферменты, вазоактивные амины, гистамин, серотонин**, фактор хемотаксиса для **нейтрофилов** и моноцитов, а также **тромбоксан** (повышает агрегацию тромбоцитов) и **митогенный фактор**, стимулирующий пролиферацию мезангиоцитов и **эндотелиоцитов** почечных клубочков. Тромбоциты выделяют также **катионные белки**, которые нейтрализуют отрицательный заряд стенки капилляров клубочков и повышают ее проницаемость.

Таким образом, активация тромбоцитов способствует развитию воспалительного процесса в почках, повышает проницаемость капилляров клубочков, вызывает повышение агрегации тромбоцитов и формирование микротромбов в капиллярной системе гломерул.

Цитокины и факторы роста

Цитокины играют огромную роль в патогенезе острого гломерулонефрита. Isbel и Atkins (1996) предлагают выделять три группы основных цитокинов, имеющих большое значение в развитии гломерулонефрита: **провоспалительные, пролиферативные и склерозирующие цитокины**.

Провоспалительными цитокинами являются **ИЛ-1** и фактор некроза опухоли (ФНО)- α . ИЛ-1 продуцируется моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами, фибробластами, **эндотелиоцитами**, эпителиальными клетками. ФНО- α — моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами-хелперами и цитотоксическими Т-лимфоцитами, **В-лимфоцитами**, фибробластами, эндотелиоцитами, тучными и эпителиальными клетками.

Провоспалительные цитокины участвуют в развитии воспаления, активируют В- и Т-лимфоциты и клетки эндотелия, стимулируют экспрессию адгезивных молекул, продукцию других цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, **тромбоцитарный фактор роста**, трансформирующий фактор роста- β) и **прокоагулянтную** активность.

Среди *пролиферативных цитокинов* наиболее важное значение имеет **тромбоцитарный** фактор роста. Он продуцируется тромбоцитами, макрофагами, мезангиальными, эндотелиальными клетками и фибробластами. Тромбоцитарный фактор роста стимулирует пролиферацию мезангиальных, гладкомышечных клеток и фибробластов, обладает хемотаксическим эффектом, подавляет продукцию эндотелием вазодилатирующего фактора — азота оксида и вызывает вазоконстрикцию и снижение клубочковой фильтрации. **Макрофагальный ИЛ-1** также стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток.

К *склерозирующим цитокинам* относится трансформирующий фактор роста- β , который продуцируется макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами. Трансформирующий фактор роста- β обладает фиброзогенным, склерозирующим эффектом, повышает продукцию белков матрикса клубочков (коллагена и протеогликанов); в то же время подавляет пролиферацию эпителиальных и эндотелиальных клеток и иммунновоспалительный процесс; проявляет хемотаксическую активность в отношении моноцитов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов, фибробластов.

Роль лейкотриенов

При остром гломерулонефрите под влиянием липооксигеназы из арахидоновой кислоты синтезируются лейкотриены. Они продуцируются различными клетками из клубочков почек, а также клетками, инфильтрирующими почечную ткань. Лейкотриены обладают значительно выраженной способностью стимулировать воспалительный процесс

Активация механизмов апоптоза

В последние годы определенная роль в патогенезе острого гломерулонефрита отводится активации апоптоза (С. И. Рябов, 2000). Апоптоз — запрограммированная клеточная смерть — значительно активируется на высоте пролиферации мезангиальных клеток, нейтрофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов в почечной ткани. Предполагается, что активация апоптоза способствует очищению клубочков от избытка воспалительных клеток и восстановлению его структуры. Активация апоптоза способствует выздоровлению больного острым гломерулонефритом. Депрессия апоптоза, напротив, является фактором, предрасполагающим к трансформации острого гломерулонефрита в хронический.

Наиболее частой формой иммунокомплексного гломерулонефрита является постинфекционный и, прежде всего, постстрептококковый гломерулонефрит. Схема патогенеза острого постинфекционного гломерулонефрита представлена на рис. 28.

Патоморфология иммунокомплексного гломерулонефрита

При остром гломерулонефрите поражается 80–100% клубочков, что сопровождается выраженными **пролиферативно-экссудативными** изменениями. В начальной стадии заболевания наблюдаются увеличение **гломерул** и выраженная пролиферация эндотелиальных клеток капилляров и мезангиоцитов. **Мезангий** значительно инфильтрирован **нейтро-**

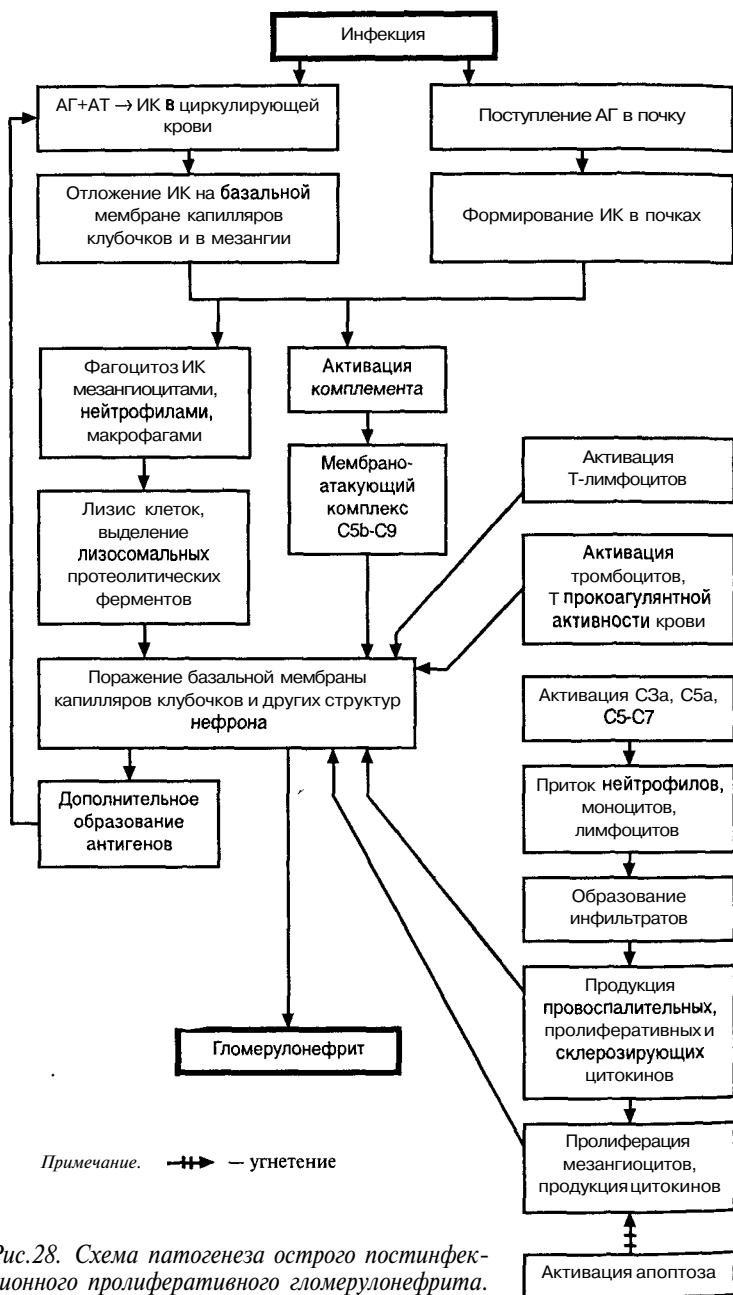


Рис.28. Схема патогенеза острого постинфекционного пролиферативного гломерулонефрита.

филами и моноцитами. Отмечаются также выраженные экссудативные изменения и отек мезангия. Пропролиферативные и экссудативные изменения через 1–2 мес. от начала заболевания начинают разрешаться и в последующем постепенно исчезают. Как правило, патоморфологическая картина острого диффузного иммунокомплексного постинфекционного гломерулонефрита соответствует эндокапиллярному диффузному пролиферативному гломерулонефриту.

Иммунофлюоресцентная микроскопия биоптатов почек выявляет три типа отложений в почках (Sorder, 1983):

- картина «звездного неба» — отложение IgG и C3-комплемента в виде мелких гранул вдоль стенок капилляров клубочков;
- «мезангиальные» отложения — IgG и C3-компонент откладываются в виде гранул в мезангии;
- массивные отложения IgG и C3 в стенках капилляров клубочков в виде гирлянд.

Малоиммунный (пауцииммунный) гломерулонефрит

Малоиммунные (пауцииммунные) гломерулонефриты характеризуются тем, что в их патогенезе отложение иммунных комплексов в почках и активация иммунных комплексов играют незначительную роль. К этой патогенетической группе относятся гломерулонефриты при микроскопическом узелковом полиартериите, некротизирующем гранулематозе Вегенера, идиопатическом ренально-лимитированном гломерулонефрите с полулуниями. Основным фактором патогенеза поражения почек при этих заболеваниях считается появление антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). С помощью иммунофлюоресцентной микроскопии выявлены 2 типа антител: классические АНЦА (кАНЦА), которые дают диффузное окрашивание цитоплазмы нейтрофилов, и пАНЦА — антитела, характеризующиеся окрашиванием перинуклеарной зоны. Принято считать, что кАНЦА высокоспецифичны для микроскопического узелкового периартериита и гранулематоза Вегенера, пАНЦА выявляются при других формах системных васкулитов. В настоящее время идентифицированы антигены для обоих видов антител: кАНЦА взаимодействуют с протеиназой-3 нейтрофилов, пАНЦА — с миелопероксидазой и эластазой. Антитела к протеиназе-3 и миелопероксидазе активируют Fc-рецепторы нейтрофилов, вызывают выход лизосомальных протеолитических ферментов, повреждающих почки. Кроме того, под влиянием антител к цитоплазме нейтрофилов происходит повреждение эндотелия, в том числе, сосудов почек.

Иммунофлюоресцентная микроскопия биоптатов почек не выявляет депозитов антител и C3-компонента комплемента или выявляет в небольшом количестве.

Гломерулонефрит, обусловленный появлением антител к базальной мембране капилляров — антигелатинный (анти-БМК) гломерулонефрит

Антигелатинный (анти-БМК) гломерулонефрит характеризуется появлением антител к базальной мембране капилляров клубочков и очень

часто — антител к базальной мембране почечных канальцев. Этот вариант гломерулонефрита может развиваться как изолированное поражение почек или как системное заболевание с вовлечением в процесс почек и легких (синдром Гудпасчера). При синдроме Гудпасчера образующиеся антитела направлены как против базальной мембраны капилляров клубочков, так и против базальной мембраны альвеол. Антиген базальной мембраны капилляров гломерул имеет **эпитопы**, сходные с антигенами **базальных мембран альвеол**.

Сейчас установлено, что антигеном, против которого вырабатываются антитела, является компонент не коллагенового домена $\alpha 3$ -цепи IV типа коллагена базальной мембраны (**«гудпасчеровский антиген»**). На базальных мембранах клубочков почек и альвеол экспрессируется преимущественно $\alpha 3$ -цепь. Причина потери собственной толерантности к $\alpha 3$ -цепи IV типа коллагена остается неизвестной. Генетическая предрасположенность к антительному (анти-БМК) гломерулонефриту ассоциируется с HLA-DRW2. Имеет также значение приобретенный или врожденный дефицит T-супрессорной функции лимфоцитов. Предполагается, что в патогенезе этого типа гломерулонефрита может иметь значение взаимодействие гудпасчеровского антигена с циркулирующими антителами к нему с последующей активацией комплемента и вовлечением лейкоцитов, развитием пролиферативного некротизирующего гломерулонефрита, повреждением капиллярной стенки, формированием полулуний и отложением фибрина в боуменовом пространстве. Иммунофлюоресцентная микроскопия выявляет линейное, **«лентоподобное»** расположение IgG вдоль базальной мембраны капилляров, а у 70% больных отмечается отложение C3-компонента комплемента. Иногда выявляется отложение IgG вдоль базальной мембраны канальцев, что сопровождается **тубулоинтерстициальным** воспалением.

Патоморфологическая картина легких при синдроме Гудпасчера характеризуется повреждениями и разрывами межальвеолярных перегородок, наличием гемосидерина в альвеолярных макрофагах, геморрагиями в альвеолах, линейными отложениями IgG вдоль базальной мембраны альвеолярных капилляров.

Гломерулонефрит, обусловленный молекулярной мимикрией

При молекулярной мимикрии имеется определенное сходство антигена и почечных структур, в результате чего возникает перекрестная реакция антител с компонентами почечной ткани. Такой механизм принимает участие в развитии **интерстициального нефрита** (см. соответствующий раздел).

При иммунофлюоресцентной микроскопии отложения иммуноглобулинов и C3-компонента комплемента не выявляются или присутствуют в очень небольших количествах.

Клиническая картина и лабораторные данные

Заболевание характерно преимущественно для детей и молодых людей.

Острый диффузный гломерулонефрит развивается через 2-3 (иногда 1—2) недели после перенесенной инфекции, чаще всего стрептококковой (ангина, тонзиллит, скарлатина, пиодермия, импетиго).

Клинические и лабораторные проявления острого гломерулонефрита можно сгруппировать в четыре основных синдрома.

Синдром острого воспаления клубочков

Для синдрома острого воспаления **клубочков** характерны боли в поясничной области с обеих сторон; повышение температуры тела; **олигурия**, моча красноватая или цвета «мясных помоев»; **протеинурия**, микрогематурия (реже макрогематурия), появление в моче цилиндров (гиалиновые, зернистые, **эритроцитарные**), эпителиальных клеток; снижение **клубочковой** фильтрации; лейкоцитоз, увеличение СОЭ; повышение содержания в крови α_2 и γ -глобулинов. Иммунологический анализ крови выявляет повышение содержания **IgG, IgM**, редко **IgA** (нормализация этих показателей происходит в течение первых 2 месяцев от начала болезни), циркулирующие иммунные комплексы, преходящую криоглобулинемию, комплексы фибриногена с высокой молекулярной массой, высокие титры антител к антигенам стрептококка, снижение **C3, C5-фракций** комплемента. Характерны также нарушения системы свертывания крови — наблюдается гиперкоагуляция (укорочение **тромбопластинового** времени, повышение **протромбинового** индекса, снижение антитромбина III, угнетение фибринолитической активности крови), а по мере нарастания тяжести острого гломерулонефрита постепенно повышается **антикоагулянтная** активность, появляются продукты деградации фибрина и фибриногена в крови и моче (*маркеры ДВС-синдрома*).

Сердечно-сосудистый синдром

Основные проявления сердечно-сосудистого синдрома: одышка (является отражением сердечной недостаточности и в ряде случаев — **нефрогенного** отека легких разной степени выраженности); редко — кровохарканье (обычно при синдроме Гудпасчера); артериальная **гипертензия** (иногда эфемерная); возможно развитие **сстрой левожелудочковой** недостаточности с появлением картины сердечной астмы и отека легких; склонность к **брадикардии**; изменения глазного дна — сужение **артериол**, феномен перекреста, иногда отек соска зрительного нерва, точечные кровоизлияния. На ЭКГ определяются диффузные изменения миокарда (снижение амплитуды зубца Т в нескольких отведениях). Артериальная **гипертензия** обусловлена активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон, увеличением объема циркулирующей крови.

Отечный синдром

Для отечного синдрома характерны «бледные» отеки преимущественно в области лица, век (появляются утром), в тяжелых случаях возможны **анасарка**, гидроторакс, гидроперикард, асцит. У некоторых больных нет явных отеков, но отмечается ежедневная прибавка массы тела,

что указывает на задержку жидкости в организме. Отеки обусловлены снижением клубочковой фильтрации, усилением канальцевой реабсорбции натрия и воды, развитием гипоальбуминемии и снижением онкотического давления крови, усилением секреции альдостерона и антидиуретического гормона, повышением капиллярной и тканевой проницаемости вследствие повышения активности гиалуронидазы, приводящей к деполимеризации гиалуроновой кислотой основного вещества соединительной ткани.

Церебральный синдром

Церебральный синдром обусловлен отеком головного мозга, его характерные проявления: головная боль, тошнота, рвота, туман перед глазами, снижение зрения, повышенная мышечная и психическая возбудимость, двигательное беспокойство; понижение слуха, бессонница.

Крайнее проявление церебрального синдрома — *ангиоспастическая энцефалопатия (эклампсия)*. Основные симптомы эклампсии: после вскрикивания или шумного глубокого вдоха появляются вначале тонические, затем **клонические** судороги мышц конечностей, дыхательной мускулатуры и диафрагмы; полная потеря сознания; цианоз лица и шеи; набухание шейных вен; зрачки широкие; изо рта вытекает пена, окрашенная кровью (прикус языка); дыхание шумное, храпящее; пульс редкий, напряжен, артериальное давление высокое; ригидность мышц; патологические рефлексы.

Клинические формы

Для острого диффузного **гломерулонефрита** характерны следующие клинические формы:

1. Острая циклическая: с бурным началом, выраженными почечными и внепочечными симптомами — чаще встречается у детей и подростков, **обычно** заканчивается выздоровлением.
2. Затяжная (ациклическая): постепенное развитие симптоматики, медленное нарастание отеков, малая выраженность артериальной гипертензии и других симптомов, продолжительность заболевания 6-12 мес.
3. Развернутая (с триадой симптомов: отеки, гипертензия, мочевого синдром) или **триадная** классическая форма.
4. **Бисиндромная** (мочевой синдром в сочетании с артериальной гипертензией или **нефротическим** синдромом).
5. **Моносимптомная**:
 - **моносимптомная** отечная (отеки без выраженных изменений в моче);
 - **моносимптомная** гипертоническая (преимущественно артериальная гипертензия без отеков и выраженных изменений в моче);
 - **гематурическая** (в клинике преобладает гематурия);
 - с изолированным мочевым синдромом (**безвнепочечных** проявлений, т.е. без отеков и артериальной гипертензии).
6. **Нефротическая** (с клинико-лабораторными признаками **нефротического** синдрома).

Триадная классическая (развернутая) форма острого гломерулонефрита сопровождается отечным, **гипертензивным** и мочевым синдромами. Начало заболевания острое, иногда с явлений сердечной недостаточности или судорожного синдрома («церебральный дебют»). Обычно наблюдаются слабость, жажда, **олигурия**, моча цвета «мясных помоев», боли в пояснице, иногда интенсивные, головная боль, тошнота, рвота, эклампсия. Артериальное давление в пределах 140–160/90–110, иногда выше 180/120 мм рт.ст., но снижается сравнительно быстро. Высокая и стабильная артериальная **гипертензия** может свидетельствовать о возможности экстракапиллярного **подострого гломерулонефрита** или о переходе в хроническую форму. Быстро появляются отеки на лице, веках, **туловище**, которые сопровождаются бледностью и сухостью кожи. Редко возникают асцит, гидроторакс, гидроперикард. Могут быть «скрытые» отеки, определяемые при взвешивании больного. Мочевой синдром проявляется падением диуреза, **протеинурией** и гематурией.

Моносимптомная форма характеризуется наличием в клинической картине какого-либо одного признака (мочевое заболевание, гематурия, отеки или артериальной **гипертензии**), более спокойным течением и сравнительно благоприятным прогнозом. Однако следует подчеркнуть, что длительное существование артериальной гипертензии имеет неблагоприятное прогностическое значение, указывая на возможную **хронизацию** воспалительного процесса в почках. **Нефритическая форма** острого гломерулонефрита проявляется значительными отеками, вплоть до **анасарки**, малой выраженностью артериальной гипертензии и гематурии, преобладанием **клинико-лабораторных признаков нефритического синдрома** (массивная **протеинурия**, **гипопротеинемия**, **диспротеинемия**, **гиперлипидемия**). Течение болезни обычно длительное (6–12 мес.), нередко с переходом в хронический гломерулонефрит.

Клинико-лабораторные особенности патогенетических вариантов острого диффузного гломерулонефрита (острого нефритического синдрома)

Острый пролиферативный постстрептококковый иммунокомплексный гломерулонефрит

Является наиболее частой формой острого гломерулонефрита, развивается через 10 дней после перенесенной острой стрептококковой носоглоточной инфекции (фарингита, ангины) или через 14 дней после стрептококковой инфекции кожи. Заболевание вызывается **нефротропными штаммами β -гемолитического стрептококка группы А**.

Клиническая картина и **патоморфология** соответствуют вышеописанной **клинико-лабораторной симптоматике и патоморфологической картине иммунокомплексного гломерулонефрита**.

Верификация постстрептококкового гломерулонефрита базируется на следующих основных положениях:

- высокие титры антистрептококковых антител в крови больных;
- низкий уровень комплемента в крови;

- отсутствие в крови **антинейтрофильных цитоплазматических** антител;
- гранулярные отложения иммуноглобулинов и СЗ-компонента комплемента в виде «звездного неба», а при тяжелом течении — в виде «гирлянд» (выявляются при **иммунофлюоресцентной микроскопии биоптатов** почек);
- обнаружение в крови циркулирующих иммунных комплексов.

Малоиммунный (пауциммунный) гломерулонефрит

Этот патогенетический вариант **гломерулонефрита** может быть **идиопатическим (ренально-лимитированный** гломерулонефрит с полулуниями) или вторичным при **грануломатозе** Вегенера и микроскопическом узелковом полиартериите. Основной **патоморфологический** признак — некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями, поражающий более 50% клубочков почек. **Идиопатический** вариант наиболее характерен для лиц среднего и пожилого возраста.

Клиническая картина обычно соответствует клинической и лабораторной симптоматике **быстро прогрессирующего гломерулонефрита** (см. соответствующий **раздел**).

Диагноз малоиммунного гломерулонефрита верифицируется на основании следующих признаков:

- обнаружение в крови **антинейтрофильных цитоплазматических** антител;
- обнаружение в **биоптатах** почек **некротизирующего** гломерулонефрита с полулуниями;
- отсутствие или небольшое отложение иммуноглобулинов и СЗ-компонента комплемента при иммунофлюоресцентной микроскопии **биоптатов** почек;
- нормальное содержание в крови комплемента и его СЗ-компонента;
- отсутствие в крови циркулирующих иммунных комплексов;
- отсутствие в сыворотке крови антител к **базальной** мембране капилляров клубочков.

Антительный (анти-БМК)-гломерулонефрит

Гломерулонефрит, вызванный антителами к базальной мембране капилляров клубочков (**болезнь базальных мембран** **гломерулярных** капилляров или антительный (анти-БМК) гломерулонефрит — аутоиммунное заболевание, обусловленное появлением антител к базальной мембране капилляров клубочков, а у 50-70% больных — также антител к базальной мембране альвеол (синдром Гудпасчера).

Заболевание является редким, этиология неизвестна, встречается с частотой 0.5 случаев на 1 000 000 населения.

Синдромом Гудпасчера болеют преимущественно молодые мужчины в возрасте до 40 лет, причем **мужчины**, по сравнению с женщинами, болеют в 6 раз чаще. Второй пик заболеваемости отмечается в возрасте около 60 лет, причем в этом возрасте мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, и значительно реже наблюдается кровохаркание.

Пациенты с легочными кровотечениями нередко являются заядлыми курильщиками.

Основными характерными признаками анти-БМК-гломерулонефрита являются:

- выраженный нефритический синдром;
- гематурия;
- характерный мочевой осадок (эритроциты, цилиндры гиалиновые, зернистые, реже — **восковидные**; значительное количество эпителиальных клеток);
- выраженная **протеинурия** (субнефротическая);
- быстро развивающаяся почечная недостаточность, иногда уже через несколько недель от начала заболевания;
- кровохаркание или выраженное легочное кровотечение (у больных с синдромом Гудпасчера);
- менее чем в 20% случаев развивается легочная **гипертензия**;
- обнаружение с помощью радиоиммунологического метода у 90% больных в сыворотке крови антител к базальной мембране капилляров гломерул, направленных против $\alpha 3$ -цепи IV типа коллагена; при использовании метода непрямой иммунофлюоресценции сыворотки крови антитела выявляются в 60–80% случаев;
- нормальный уровень комплемента и С3-компонента в сыворотке крови;
- отсутствие в сыворотке крови **антинейтрофильных цитоплазматических** антител, однако следует заметить, что у 20% больных они могут определяться в низких титрах, и обычно это **перинуклеарные** антитела, патофизиологическая роль которых в данной ситуации неясна; у отдельных больных определяются **цитоплазматические** антитела, которые могут свидетельствовать о существовании экстрагломерулярного **васкулита**;
- наличие **микроцитарной, гипохромной, железodefицитной** анемии у пациентов с альвеолярными **геморрагиями**;
- характерная морфологическая картина биоптата почки — «золотой стандарт» диагностики анти-БМК-гломерулонефрита (определяется диффузный **пролиферативный** гломерулонефрит с фокальными некрозами и полулуниями более чем в 50% гломерул; при **иммунофлюоресцентной** микроскопии выявляется линейное, лентоподобное расположение **IgG** вдоль базальной мембраны капилляров, а у 70% больных выявляется также и С3-компонент Хомплемента; иногда **IgG** расположены также вдоль базальной мембраны канальцев, что сопровождается **интерстициальным** воспалением.

Диагноз

Диагноз острого гломерулонефрита основывается на появлении у **лиц** молодого возраста после перенесенной ангины или острого респираторного заболевания отеков, головной боли, артериальной гипертензии, белка, эритроцитов и цилиндров в моче, повышении в крови

титров АСЛ-О, АСГ. В сомнительных случаях диагноз верифицируется морфологическим исследованием биоптатов почки.

Осложнения

При остром диффузном гломерулонефрите могут наблюдаться следующие осложнения. острая сердечная недостаточность (левожелудочковая или тотальная), развивается не более чем у 3% больных и обусловлена острой перегрузкой левого желудочка в связи с артериальной гипертензией, гипергидратацией и дистрофией миокарда; острая почечная недостаточность (см. соответствующую главу) у 1% больных; эклампсия; кровоизлияние в головной мозг; острые нарушения зрения (преходящая слепота вследствие спазма и отека сетчатки).

Классификация

(С. И. Рябов, 1982; В. В. Серов, 1987)

1. Этиопатогенез:
 - 1.1. Инфекционно-иммунный.
 - 1.2. Неинфекционно-иммунный.
2. Морфологические формы (типы):
 - 2.1. Проплиферативный эндотокпиллярный.
 - 2.2. Проплиферативный экстракпиллярный.
 - 2.3. Мезангио-пролиферативный.
 - 2.4. Мезангио-кпиллярный (мембранозно-пролиферативный).
 - 2.5. Склерозирующий (фибропластический).
3. Клинические формы:
 - 3.1. Классическая триадная развернутая форма (мочевой синдром, отеки, артериальная гапертензия).
 - 3.2. Бисиндромная форма (мочевой синдром в сочетании с нефротическим синдромом или с артериальной гипертензией).
 - 3.3. Моносиндромная форма (изолированный мочевой синдром).
 - 3.4. Нефротическая форма.
4. Осложнения:
 - 4.1. Острая почечная недостаточность.
 - 4.2. Острая почечная гипертензивная энцефалопатия (преэклампсия, эклампсия).
 - 4.3. Острая сердечная недостаточность:
 - 4.3.1. Левожелудочковая с приступами сердечной астмы (отекот легких).
 - 4.3.2. Тотальная.
5. Характер исхода (через 12 мес. от начала заболевания):
 - 5.1. Выздоровление.
 - 5.2. Выздоровление с «дефектом» — «малый мочевой синдром» с преобладанием протеинурии или микрогематурии.
 - 5.3. Переход в соответствующую форму хронического гломерулонефрита.
 - 5.4. Смертельный исход.

Прогноз

Прогноз при остром гломерулонефрите определяется рядом факторов:

- возрастом (более благоприятный прогноз у детей и лиц молодого возраста, менее благоприятный — у пожилых);
- наличием экстраренальных симптомов (в этом случае прогноз хуже);
- наличием осложнений (они ухудшают прогноз, особенно анурия и эклампсия; при эклампсии летальность возрастает в 2 раза);
- морфологическим вариантом (наихудший прогноз при иммунофлюоресцентном «гирляндном» типе гломерулонефрита);
- сопутствующей урологической патологией (прогноз ухудшается).

Чаще всего наступает выздоровление в течение от 1 месяца до 1 года (примерно у 70% больных). Возможен переход в хроническую форму (примерно у 28% больных), причинами которого являются индивидуальные особенности организма, запоздавшая диагностика и госпитализация, неадекватная терапия, воздействие инфекций, переохлаждения и физического перенапряжения.

О переходе в хроническую форму говорит сохранение какого-либо экстраренального признака и/или протеинурии в течение года. Иногда возможно выздоровление и после этого срока. В редких случаях, менее чем в 1% (преимущественно у пожилых людей и детей), наступает смертельный исход. Причинами смерти могут быть недостаточность кровообращения, почечная эклампсия, кровоизлияние в мозг, острая почечная недостаточность, злокачественное течение гломерулонефрита. Следует помнить, что острый гломерулонефрит под влиянием неблагоприятных факторов (охлаждение, физическое перенапряжение, инфекции и др.) может трансформироваться в злокачественную форму (быстро прогрессирующий гломерулонефрит).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика острого и хронического гломерулонефрита представлена в табл. 74, 75, 76, 77.

В табл. 78 представлена дифференциальная диагностика патогенетических вариантов острого нефритического синдрома на основе данных серологических исследований и иммунофлюоресцентной микроскопии.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, кала.
2. Ежедневное измерение суточного диуреза и количества выпитой жидкости.
3. Исследование мочи по Зимницкому и Нечипоренко (определение количества эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров в 1 мл мочи).
4. БАК. определение содержания мочевины, **креатинина**, общего белка, белковых фракций, холестерина, β -липопротеина, **сиаловых кислот**, фибрина, **серомукоида**.
5. Проба Реберга-Тареева: определение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции по эндогенному креатинину.

Табл. 74. Дифференциальный диагноз острого и обострения хронического гломерулонефрита

Признаки	Острый гломерулонефрит	Обострение хронического гломерулонефрита
Хронологическая связь со стрептококковой инфекцией	Развивается через 12–20 дней после стрептококковой инфекции	Развивается через 1–3 дня после стрептококковой инфекции
Сроки нарастания титров антистрептококковых антител	До развития клинических проявлений	После развития клинических проявлений
Плотность мочи	Нормальная	Как правило, снижена
Соотношение и выраженность гематурии и протеинурии	Гематурия более выражена по сравнению с хроническим гломерулонефритом	Как правило, преобладает протеинурия, гематурия выражена меньше по сравнению с острым гломерулонефритом
Изменение белковых фракций	Значительное увеличение α_2 - и γ -глобулинов, при нефротическом синдроме — гипоальбуминемия	Часто гипоальбуминемия, особенно при нефротическом синдроме
Анемия	Мало характерна	Характерна
Гипертрофия левого желудочка	Нехарактерна	Характерна
Выраженная ангиоретинопатия	Мало характерна	Очень характерна
Размеры почек при УЗИ	Увеличены	Уменьшены
Азотемия	Не характерна	Характерна

Табл. 75. Дифференциальный диагноз острого гломерулонефрита и острого пиелонефрита

Признаки	Острый гломерулонефрит	Острый пиелонефрит
Боли в области почек	Двусторонние	Преимущественно односторонние
Дизурические явления	Не характерны	Очень характерны
Ознобы	Не характерны	Характерны
Отеки	Характерны	Не характерны
Лейкоцитурия	Не характерна	Характерна
Бактериурия	Не характерна	Характерна
Гематурия	Характерна	Менее характерна
Нефротический синдром	Бывает часто	Не характерен
Характерные сочетания патологических проявлений в моче	Гематурия + протеинурия + цилиндрурия (эритроцитарные, гиалиновые цилиндры)	Лейкоцитурия + бактериурия
УЗИ почек	Двустороннее увеличение почек	Асимметричное поражение почек

Табл. 76. Дифференциальный диагноз острого гломерулонефрита и острой почечной недостаточности

Признаки	Острый гломерулонефрит	Острая почечная недостаточность
Анамнез	Обычно связь со стрептококковой инфекцией	Чаще всего указания на нефротоксические агенты, отравления, различные виды шока и др. (см этиологию ОПН)
Латентный период	14-20 дней	Отсутствует
Отеки в начале заболевания	Очень характерны	Не характерны
Артериальная гипертензия в начале заболевания	Очень характерна	Не характерна
Содержание в крови креатинина, мочевины	Нормальное	Высокое
Гематурия	Очень характерна	Мало характерна
Плотность мочи	Нормальная	Снижена
Концентрация натрия в моче	Снижена	Повышена
Обильная цилиндрурия и клетки канальцевого эпителия в моче	Менее выражены по сравнению с ОПН	Очень характерны

Табл. 77. Дифференциальный диагноз острого гломерулонефрита и «застойной» почки

Признаки	Острый гломерулонефрит	«Застойная» почка
Анамнез	Связь со стрептококковой инфекцией	Недостаточность кровообращения любой этиологии
Цвет кожи и видимых слизистых оболочек	Бледность	Выраженный акроцианоз
Характер отеков	Отеки преимущественно на лице, чаще по утрам, к вечеру уменьшаются	Отеки преимущественно в области голеней, стоп, появляются преимущественно к концу дня, за ночь становятся меньше
Пульс	Чаще брадикардия	Тахикардия
Особенности анализа мочи	Выраженная протеинурия, цилиндрурия, гематурия	Небольшая протеинурия, микрогематурия, почти не бывает цилиндрурия

6. ИИ крови: определение содержания иммуноглобулинов, активности комплемента, иммунных комплексов, **антинейтрофильных цитоплазматических** антител, волчаночных клеток, В- и Т-лимфоцитов.
7. Иммунофлюоресцентное исследование **биоптатов** почек.
8. Исследование глазного дна.
9. ЭКГ.
10. УЗИ почек

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Быстропрогрессирующий (подострый, злокачественный) гломерулонефрит (БПГН) — особая форма гломерулонефрита, характеризующаяся быстро прогрессирующим течением, тяжелыми клиническими проявлениями, своеобразными морфологическими изменениями в клубочках почек (пролиферация эпителиальных клеток с образованием полулуний и очаговым и сегментарным некрозом), рано начинающейся и быстро нарастающей почечной недостаточностью, заканчивающаяся летальным исходом в течение короткого срока — от 2–3 недель до 12 месяцев.

Этиология

Различают первичный быстропрогрессирующий гломерулонефрит и вторичный — ассоциированный с различными инфекционными системными и опухолевыми заболеваниями. Сравнительно редко заболевание связано с перенесенной стрептококковой инфекцией, в некоторых случаях быстропрогрессирующий гломерулонефрит развивается при подостром инфекционном эндокардите. Кроме того, быстропрогрессирующий гломерулонефрит может быть связан с системными заболеваниями: (приблизительно у 40% больных) СКВ, системной склеродермией, системными васкулитами (узелковым периартериитом, геморрагическим васкулитом, гранулематозом Вегенера), синдромом Гудпасчера, эссенциальной смешанной криоглобулинемией. В некоторых случаях установить причину болезни не удастся (идиопатический быстропрогрессирующий гломерулонефрит). В табл. 79 представлены причины и патогенетические формы БПГН.

Патогенез

Патогенез БПГН заключается в образовании антител к базальной мембране, иммунокомплексном повреждении клубочков, в ряде случаев — в развитии некротизирующего артериита. При отсутствии иммунных депозитов развитие БПГН часто связывают с антителами против цитоплазмы нейтрофилов, лизосом моноцитов (Dumas, 1994).

На основании иммунофлуоресцентного исследования биоптатов И. Е. Тареева и Е. М. Шилов (1998) подразделяют БПГН на:

1. БПГН с антителами против базальной мембраны капилляров клубочков (линейное свечение вдоль базальной мембраны клубочков);
2. Слабоиммунный БПГН — с отсутствием значительных иммунных депозитов в клубочках, обычно как проявление васкулита;

Табл. 79. Этиологические и патогенетические формы БПГН (Cutler, 1992, с изм.)

1 БПГН, обусловленный антителами противгломерулярной базальной мембраны (20%)

- без легочных кровотечений
- с легочными кровотечениями (синдром Гудпасчера)

2. БПГН, обусловленный иммунными комплексами (40%)**2.1 Постинфекционный**

- постстрептококковый
- при сепсисе
- при инфекционном эндокардите
- нефрит, связанный с сосудистыми протезами
- при инфицировании вирусом гепатита В

2.2. При диффузных болезнях соединительной ткани

- связанный с аутоантителами к ДНК при системной красной волчанке
- связанный с IgA-иммунными комплексами при болезни Шенлейна-Геноха
- связанный со смешанными IgG-IgM-криоглобулинами (при эссенциальной криоглобулинемии)

2.3. Другие иммунокомплексные БПГН

- IgA-нефропатия (болезнь Берже)
- мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит
- идиопатический гломерулонефрит
- при раке легкого, лимфоме

3. Слабо(мало)иммунный БПГН, обусловленный антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами (40%)

- при системных некротизирующих васкулитах (синдром Вегенера) и узелковом периартериите (цитоплазматические АНЦА)
- при слабоиммунном ренально лимитированном гломерулонефрите с полулуниями (перинуклеарные АНЦА)
- при микроскопическом полиартериите

Примечание АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела

3. Иммунокомплексный БПГН (гранулярное свечение депозитов в клубочках).**Патоморфология**

Основными морфологическими признаками подострого (злокачественного) гломерулонефрита являются пролиферация эпителиальных клеток и образование в большей части клубочков множественных полулуний с тотальной или сегментарной облитерацией боуменовых пространств. Характерны фибриноидный некроз клубочков, разрывы базальной мембраны, выход эритроцитов и фибрин-полимера в боуменово пространство. Выражено также поражение канальцев и интерстиция. В клубочках развиваются фибропластические изменения, гиалиноз,

происходит гибель клубочков. Отмечается инфильтрация воспалительными клетками разных типов с последующим развитием фиброза.

Клиническая картина

У большинства больных БПГН начинается бурно, его начало напоминает классический вариант острого гломерулонефрита. Основными признаками БПГН являются: общая слабость, боли в пояснице, повышение температуры тела, головная боль, отсутствие аппетита, боли в области сердца, отеки (нередко анасарка), значительная и стойкая артериальная гипертензия, снижение остроты зрения, уменьшение количества отделяемой мочи, иногда макрогематурия, бледность кожи, выраженный нефротический синдром. Характерна прогрессирующая почечная недостаточность (см. соответствующую главу). Возможно кровохарканье (при синдроме Гудпасчера).

Лабораторные данные

1. ОАК: анемия (развивается уже в первые недели заболевания), гиперлейкоцитоз со сдвигом формулы крови влево, увеличение СОЭ.
2. БАК: гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, высокий уровень креатинина, мочевины, сиаловых кислот, серомукоида, фибрина, холестерина.
3. ОАМ: относительная плотность мочи вначале высокая, затем быстро падает, значительная протеинурия, микро- или макрогематурия, цилиндрuria (восковидные, гиалиновые, зернистые цилиндры).
4. Проба по Зимницкому — изогипостенурия.
5. Проба Реберга-Тареева — снижение клубочковой фильтрации на 50% в течение 3 месяцев.
6. ИИ: в зависимости от вышеназванных патогенетических вариантов могут обнаруживаться антитела к гломерулярной базальной мембране, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, циркулирующие иммунные комплексы.
7. Серологические маркеры и данные иммунофлюоресцентного анализа см. в табл. 78.

Быстропрогрессирующий нефрит можно заподозрить, если уже на 4-6 неделе остро начавшегося нефрита снижается плотность мочи, развиваются нефротический синдром и артериальная гипертензия, повышается содержание в крови креатинина, мочевины, холестерина. Смерть больного наступает через несколько недель или месяцев от начала заболевания. Однако постинфекционные БПГН могут иметь относительно благоприятный прогноз: спонтанно выздоравливает около 50% больных, частично — 18%, у 32% развивается ХПН (И. Е. Тареева, 1998).

Инструментальные исследования

Офтальмоскопия. выраженная ретинопатия с отслойкой сетчатки.

Радиоизотопное и ультразвуковое сканирование почек: диффузный характер изменений, вначале почки могут быть увеличены, но постепенно уменьшаются.

Радиоизотопная ренография: значительное снижение секреторно-экскреторной функции.

Пункционная биопсия почек: десквамация и пролиферация эпителия капсулы, который в виде полулуний заполняет просвет капсулы, облитерация боуменовых пространств, некроз и гиалиноз клубочков, дистрофические изменения канальцев.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, кала.
2. Анализ мочи по Зимницкому, Нечипоренко.
3. Проба Реберга-Тареева.
4. БАК: общий белок и его фракции, креатинин, мочевины, холестерин, сиаловые кислоты, серомукоид, фибрин.
5. ИИ крови. содержание иммуноглобулинов, Т- и В-лимфоцитов, комплемента и его компонентов, циркулирующих иммунных комплексов, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к базальной мембране капилляров.
6. Исследование глазного дна.
7. ЭКГ.
8. Ультразвуковое и радиоизотопное сканирование почек.
9. Радиоизотопная ренография.
10. Пункционная биопсия почек (световая и иммунофлуоресцентная микроскопия биоптата).

ХРОНИЧЕСКИЙ НЕФРИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Хронический нефритический синдром (хронический гломерулонефрит) — гетерогенная по происхождению и патоморфологии группа заболеваний, характеризующаяся иммуновоспалительным поражением клубочков, канальцев и интерстиция обеих почек и прогрессирующим течением, в результате чего развиваются нефросклероз и хроническая почечная недостаточность.

Этиология

Наиболее часто хронический гломерулонефрит (ХГ) является следствием перенесенного острого гломерулонефрита. Наряду с этим признается развитие первично-хронического гломерулонефрита без предшествующего острого периода. Основные этиологические факторы хронического гломерулонефрита те же, что и при остром гломерулонефрите. Очень часто причину заболевания выявить не удастся. Широко обсуждается также роль генетической предрасположенности к развитию хронического гломерулонефрита.

Патогенез

Механизм развития хронического гломерулонефрита, в целом, аналогичен патогенезу острого гломерулонефрита, т.е. в основе также лежит иммунный воспалительный процесс, в развитии которого принимают участие отложение антител и фрагментов комплемента, формирование комплементмембраноповреждающего комплекса, коагуляционные факторы крови, лейкотриены, цитокины, нейтрофилы, тромбоциты, макрофаги, Т-лимфоциты. Основные патогенетические варианты хронического гломерулонефрита те же, что при остром гломерулонефрите. Однако существуют определенные особенности патогенеза некоторых морфологических вариантов, о чем будет сказано далее. И. А. Ракитянская (2000) подчеркивает также большую роль генетической неполноценности Т-клеточного звена иммунитета в развитии хронического гломерулонефрита. В настоящее время сформировано учение о трофической роли лимфоцитов, которую выполняют преимущественно ранние недифференцированные лимфоидные предшественники с маркерным ферментом — терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазой (TdT-клетки). Установлено, что эти клетки способны участвовать в процессах репарации и физиологической регенерации клубочков. Предполагается, что TdT-клетки замедляют процессы склерозирования, поддерживают регенерацию базальной мембраны капилляров клубочков и сохраняют ее антигенный состав. При недостаточном поступлении в почку этих клеток нарушается физиологическая репарация базальной мембраны капилляров клубочков.

Обстоятельные исследования позволили И. А. Ракитянской (2000) сформулировать гипотезу происхождения хронического гломерулонефрита, согласно которой, в силу генетической предрасположенности, имеет место недостаточное поступление ранних лимфоидных (трофических) элементов в почку, что нарушает нормальную физиологическую репарацию отдельных частей нефрона и способствует формированию воспалительного инфильтрата в почках с участием Т-лимфоцитов, **мононуклеаров**, выделением большого количества **цитокинов** (ИЛ-1, фактор некроза опухоли, ИЛ-4, ИЛ-6, **ИЛ-10** и др.), которые усиливают пролиферацию **гломерулярных** клеток, активируют апоптоз, вызывают повреждение всех структур нефрона, в первую очередь, **базальной** мембраны, с последующим образованием иммунных комплексов *in situ*.

В дальнейшем наблюдаются выход антигенов базальной мембраны в кровь и формирование иммунных комплексов в циркуляции с последующим отложением на базальной мембране и активацией системы комплемента, **нейтрофилов**, макрофагов. Таким образом, согласно гипотезе И. А. Ракитянской, образование иммунных комплексов является вторичным патогенетическим механизмом, формирующимся на завершающем этапе.

В последующем на фоне затухания пролиферации гломерулярных клеток наблюдаются активизация **фибробластов** и развитие фиброза.

Итак, общепризнанно, что в основе развития хронического гломерулонефрита лежат иммунопатологические процессы. В прогрессировании хронического гломерулонефрита также принимают участие продолжающиеся иммунные воспалительные реакции, но большое значение имеют и неиммунные механизмы **прогрессирования**, к которым относятся:

- развитие прогрессирующего почечного фиброза;
- гемодинамические факторы;
- метаболические механизмы;
- коагуляционные механизмы;
- **тубулоинтерстициальный** склероз.

Развитие прогрессирующего фиброза в почках

Иммуновоспалительный процесс в почках сопровождается репаративными изменениями, исходы которых различны: возможно полное восстановление структуры клубочков (обычно под влиянием лечения или реже — спонтанное) или при неблагоприятном течении — развитие прогрессирующего фиброза, который является основой хронической почечной недостаточности.

Прогрессирующий почечный фиброз обусловлен гиперфункционированием гломерулярных клеток и клеток крови, инфильтрирующих клубочки почек, что сопровождается избыточным накоплением соединительного матрикса и одновременно недостаточной его утилизацией.

Ведущую роль в прогрессировании гломерулосклероза играют **мезангиальные** клетки. Они обладают сократительной, фагоцитарной и

метаболической активностью. Как известно, **мезангий** является соединительнотканым остовом **клубочков**, в мезангий различают **мезангиальные клетки (мезангиоциты)** и **мезангиальный матрикс**.

Белки матрикса продуцируются **мезангиоцитами** и эпителиальными клетками клубочков. Мезангиоциты синтезируют коллаген I, III, IV и V типов, ламинин, **фибронектин**, **протеогликаны**: эпителиальные клетки — белки **базальной мембраны**, коллаген IV и V типов, ламинин, протеогликаны.

При хроническом гломерулонефрите **наблюдаются** пролиферация **мезангиоцитов**, повышенный синтез ими компонентов **мезангиального матрикса**, расширение и склероз матрикса. В этом процессе важнейшую роль играют **цитокины**, трансформирующий фактор роста β , **тромбоцитарный фактор роста**, основной фактор роста **фибробластов**, а также **ангиотензин II**. Под влиянием этих веществ стимулируется образование соединительной ткани в почке.

В развитии прогрессирующего почечного фиброза большое значение имеет нарушение взаимоотношений между утилизацией и резорбцией **мезангиального матрикса**. В норме в почечных клубочках оптимально **функционируют** протеолитические ферменты: **сериновые протеазы** (активаторы плазминогена, эластаза) и **матриксные металлопротеиназы (интерстициальная коллагеназа, желатиназа, стромолизин)**.

При хроническом гломерулонефрите установлено снижение активности указанных **протеолитических ферментов**, что нарушает резорбцию отложившегося мезангиального матрикса и, следовательно, способствует дальнейшему накоплению его в клубочках почек.

Важную роль в развитии прогрессирующего почечного фиброза играет ангиотензин II. Он не только обуславливает **внутриклубочковую гипертензию**, но и стимулирует пролиферацию **мезангиальных клеток почечных клубочков**, индуцирует синтез **гладкомышечными и тубулярными** клетками трансформирующего фактора роста β , **тромбоцитарного фактора роста**, основного фактора роста фибробластов. Кроме того, ангиотензин II индуцирует синтез **остеопонтина** клетками канальцев почек, что способствует развитию **тубулоинтерстициального фиброза**.

Установлено, что **фиброгенным** медиатором является также **эндотелин-1**, который экспрессируется клетками канальцев почек и эндотелием. **Эндотелин-1** стимулирует пролиферацию фибробластов в почках и синтез коллагена.

Роль гемодинамических факторов

Гемодинамические нарушения (системная и артериальная гипертензия) являются важнейшими факторами **прогрессирования** хронического **гломерулонефрита**.

Хронический прогрессирующий гломерулонефрит характеризуется потерей функционирующей почечной массы, что приводит к компенсаторной гипертрофии и гиперфункции сохранившихся почечных

клубочков. Повышение функции сохранившихся клубочков всегда сопровождается нарушением **внутрипочечной** гемодинамики — **внутриклубочковой гипертензией** и гиперфилтрацией, что обеспечивает усиление перфузии уцелевших нефронов. Большую роль играет также активация системы **ренин-ангиотензин-II**, что приводит к спазму эфферентных **артериол** и повышению давления в клубочках. Повышение давления внутри клубочков способствует пролиферации **мезангиальных** клеток и гиперпродукции **мезангиального матрикса**.

Значение **внутриклубочковой** гипертензии в прогрессировании поражения почек заключается в следующем. При повышении **внутриклубочкового** давления резко повышается проницаемость **базальной** мембраны капилляров клубочков, что способствует проникновению в мезангий белка, липидов и других компонентов плазмы. Эти вещества, откладываясь в **мезангии**, стимулируют пролиферацию **мезангиоцитов** и гиперпродукцию мезангиального матрикса, что приводит к склерозированию клубочков.

Повреждению нефронов и склерозированию почек способствует также и системная артериальная **гипертензия**. Она усугубляет **внутриклубочковую** гипертензию и ишемию почек.

В нарушении почечной гемодинамики и прогрессировании **гломерулонефрита** большую роль играет нарушенное взаимоотношение между сосудосуживающим **эндотелиальным** гормоном **эндотелином-1** и вазодилатирующим эндотелиальным фактором — азота оксидом. Эти вещества продуцируются эндотелием сосудов почек. При гломерулонефрите активируется синтез **эндотелина-1**, что сопровождается **констрикцией** почечных сосудов, снижением почечного кровотока, **ишемическим** повреждением почек и, как было показано выше, стимуляцией **фиброгенеза**. Продукция **вазодилатирующего** фактора азота оксида при хроническом гломерулонефрите снижается.

В последние годы изучается роль катехоламинов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. **Катехоламины** вызывают спазм почечных артериол, способствуют уменьшению величины клубочков почек и **ультрафилтрации**.

Роль метаболических факторов

Важнейшее значение среди метаболических нарушений в прогрессировании хронического гломерулонефрита имеют **липидные сдвиги**. Они наиболее часто наблюдаются у лиц с **нефротическим** синдромом, но развиваются также при гломерулонефрите без **нефротического** синдрома.

Изменения **липидного** обмена чаще всего заключаются в повышении содержания в крови холестерина, **триглицеридов**, липопротеинов низкой **плотности**, **неэстерифицированных** жирных кислот, увеличении коэффициента **атерогенности**. **Дислипидемия** ведет к отложению липидов в почках. Нарушения липидного обмена сопровождаются **нефротоксическим** действием, а при отложении липидов в почечных структурах наблюдается одновременно увеличение мезангиального матрикса, что **свидетельствует** о фиброзогенном эффекте нарушений липид-

ного обмена. Особенно большое значение в этом отношении играет отложение в почках липопротеинов низкой плотности. Они могут захватываться мезангиоцитами, подвергаться в них окислению, а окисленные формы липопротеинов низкой плотности оказывают выраженное повреждающее действие на почки.

С помощью экспериментальных исследований и клинических наблюдений окончательно удалось доказать, что накопление **липидов** в почечной ткани индуцирует склерозирование (Bernard, 1988).

Нарушения липидного обмена при хроническом нефрите сопровождаются **активацией перекисного окисления липидов** с образованием свободных радикалов и **перекисных соединений**, оказывающих повреждающее действие на почки и способствующих развитию фиброза. Катализирует эти реакции высвобождение железа из трансферина, попадающего в мочу в связи с **протеинурией**.

Установлено также повреждающее действие на почки **избыточного отложения в них кальция**, что особенно выражено при хронической почечной недостаточности. Накопление кальция в почечной ткани способствует развитию **внутри клубочковой артериальной гипертензии**, пролиферации мезангия, прогрессированию фиброза.

Роль коагуляционных механизмов

В настоящее время установлено, что важнейшим механизмом **прогрессирования** хронического гломерулонефрита является локальная внутрисосудистая коагуляция крови с образованием микротромбов в капиллярах клубочков и отложением в них фибрина. По мнению Pollak (1991), **субэндотелиальные депозиты фибрина** в капиллярах клубочков являются самым важным критерием неблагоприятного прогноза и **прогрессирования** хронического гломерулонефрита. Объясняется это тем, что образовавшиеся вследствие локальной гиперкоагуляции **фибриновые депозиты** стимулируют пролиферацию **эндотелиоцитов** и мезангиоцитов, образование соединительной ткани в почках, снижают микроциркуляцию в клубочках, способствуют развитию в них ишемии. Ведущую роль в развитии **внутрисосудистой гемокоагуляции** в почках играет повреждение эндотелия иммунными комплексами, цитокинами, медиаторами воспаления, различными эндотоксинами, активированным комплементом. Это приводит к утрате эндотелием тромборезистентности, повышению продукции эндотелием **прокоагулянтных факторов** (фактора фон Виллебранда, тканевого тромбопластина, ингибиторов активаторов плазминогена) и снижению синтеза **антикоагулянтных факторов** (азота оксида и **простациклина** — вазодилаторов и **антиагрегантов**). Одновременно наблюдаются активация тромбоцитов, усиление адезивно-агрегационной функции и повышение продукции трансформирующего фактора роста β , **тромбоцитарного фактора роста**. В результате указанных процессов образуются микроагрегаты тромбоцитов, активируется коагуляционное звено гемостаза, формируются депозиты фибрина, стимулируется синтез соединительной **ткани**.

Роль тубулоинтерстициального склероза

В настоящее время тубулоинтерстициальный склероз признается важным фактором в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Считается, что центральную роль в развитии тубулоинтерстициального повреждения и склероза играют эпителиальные клетки почечных канальцев. Они активируются и продуцируют вещества, способствующие повреждению почечного интерстиция и развитию фиброза: макрофагальный хемотаксический протеин-1, ангиотензин-II, эндотелин, основной фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста β . Активация эпителиальных клеток почечных канальцев обусловлена продукцией цитокинов клетками, участвующими в воспалении, а также реабсорбцией белка в почечных канальцах. Стойкая протеинурия оказывает токсическое, повреждающее влияние на интерстиций почки.

Перечисленные механизмы прогрессирования способствуют развитию длительного воспалительного процесса, текущего волнообразно (с периодами обострений и ремиссий), что приводит в итоге к склерозу, гиалинозу, запустеванию клубочков, развитию хронической почечной недостаточности.

Клиническая картина и лабораторные данные

Основой современной классификации хронического гломерулонефрита является выделение морфологических вариантов заболевания. Однако выполнение биопсии почек возможно только в специализированном нефрологическом отделении, а заподозрить наличие хронического гломерулонефрита участковому терапевту необходимо уже на амбулаторном приеме. Поэтому в данном разделе излагается клинико-лабораторная симптоматика хронического гломерулонефрита с учетом его клинических форм.

Общепринято выделять следующие клинические формы хронического гломерулонефрита: латентную, нефротическую, гипертоническую, гематурическую, смешанную. Для них характерна следующая клинико-лабораторная симптоматика.

Латентная форма (с изолированным мочевым синдромом) — самая частая форма хронического гломерулонефрита. Она характеризуется удовлетворительным самочувствием, отсутствием экстаренальных симптомов (отеков, артериальной гипертензии, изменений глазного дна). Изменения в моче не велики — протеинурия (не больше 1–2 г в сутки), микрогематурия, небольшая цилиндрурия, тонкие, желтоватые, переплетающиеся нити фибрина; достаточная относительная плотность мочи. Эта форма имеет длительное течение (10–20 лет), часто выявляется случайно, иногда во время диспансеризации, нередко уже на стадии ХПН.

Нефротическая форма составляет 10–20% всех случаев хронического гломерулонефрита. Для нее характерны слабость, отсутствие аппетита, значительно выраженные отеки (возможны гидроторакс, асцит, гидроперикард, анасарка), обычно нормальное артериальное давление

(реже — артериальная **гипертензия**); массивная **протеинурия** (свыше 3—5 г в сутки), **цилиндрурия**, микрогематурия (малохарактерна), гипопроteinемия; диспротеинемия (уменьшение количества альбуминов, повышение α_2 - и β -глобулинов), анемия, увеличение СОЭ. Нефротическая форма хронического нефрита может осложниться нефротическим кризом, при этом появляются интенсивные боли в животе, перитонитоподобный синдром, повышение температуры тела, гиповолемический коллапс; внутрисосудистая гемокоагуляция (развитие ДВС-синдрома); тромбозы вен, в том числе почечных, рожееподобные изменения кожи в области живота, грудной клетки, передней поверхности бедер; уменьшение диуреза, лейкоцитоз.

Гипертоническая форма наблюдается у 20% больных. Основными симптомами этой формы являются интенсивные головные боли, головокружения; снижение зрения; «туман» перед глазами; боли в области сердца, одышка, сердцебиения; выраженная артериальная гипертензия; расширение границ сердца влево, на ЭКГ — гипертрофия левого желудочка; исследование глазного дна выявляет сужение и извитость артерий, феномен «перекрестка», «серебряной» или «медной проволоки», единичные или множественные кровоизлияния, отек соска зрительного нерва; в моче — небольшая протеинурия, микрогематурия, снижение плотности мочи; раннее снижение клубочковой фильтрации. Эта форма может осложняться левожелудочковой недостаточностью (сердечная астма, отек легкого, ритм галопа).

Гематурическая форма наблюдается у 6—8% больных. В клинической картине преобладает макрогематурия или значительная и упорная микрогематурия, протеинурия невелика, артериальное давление нормальное, отеков нет или они незначительны. Гематурия особенно характерна для гломерулонефрита с отложением в клубочках IgA (болезнь Бурже), который встречается чаще у молодых мужчин.

Смешанная форма сочетает признаки нефротической и гипертонической форм встречается менее чем в 10% случаев, и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением.

При обострении любой формы хронического нефрита увеличиваются СОЭ, уровень в крови α_2 - и β -глобулинов, **силовых** кислот, фибрина, **серомукоида**. С развитием ХПН при любой форме хронического нефрита снижается плотность мочи, появляется анемия, увеличивается в крови уровень **креатинина**, мочевины.

В течении хронического гломерулонефрита различают *фазу ремиссии*, при которой наблюдаются небольшая гематурия, умеренная диспротеинемия и стабилизация артериального давления, и *фазу обострения* с тремя степенями активности (I, II и III). Кроме того, выделяют медленно прогрессирующее (доброкачественное) течение с продолжительностью жизни в среднем 10—15 и более лет, которое наблюдается при латентной, *гематурической* и иногда гипертонической формах, и быстро прогрессирующее течение с частыми обострениями и средней продолжительностью жизни 3—5 лет. Диагностические критерии клинических форм хронического гломерулонефрита представлены в табл. 80.

Табл. 80. Диагностические критерии основных форм хронического гломерулонефрита (Ф. И. Комаров и соавт., 1991)

Признаки	Клиническая форма			
	Латентная	Гипертоническая	Нефротическая	Смешанная
Артериальная гипертензия	Нехарактерна, может быть эпизодически, незначительная	Выражена	Отсутствует, иногда тенденция к повышению АД	Выражена
Отеки	Периодическая пастозность	Незначительны, чаще отсутствуют	Массивные упорные отеки лица и конечностей	Часто выражены
Гематурия	Микрогематурия	Умеренная	Микрогематурия	Умеренно выраженная микрогематурия
Альбуминурия	Умеренная	Умеренная	Значительная	Значительная
Цилиндрурia	Незначительная	Умеренная (гиалиновая)	Все виды цилиндров	Все виды цилиндров
Азотемия	Отсутствует	Нарастающая	Характерна	Характерна
Гипопротеинемия	Отсутствует	Отсутствует	Выражена	Выражена
Гиперхолестеринемия	Отсутствует	Отсутствует	Значительная	Выражена
Анемия	Отсутствует	Истинная	Относительная	Может быть выражена
Изменения сосудов глазного дна	Отсутствуют	Нейроретинит	Не выражены	Нейроретинит
Нарушение функции почек	Долгое время незначительное снижение концентрационной способности с сохранением азотовыделительной	Недостаточность концентрационной и экскреторной функций	Олигурия Концентрационная функция сохранена	Олигурия и недостаточность концентрационной функции почек
Течение и исход заболевания	Длительное с постепенным снижением почечной функции и переходом в азотемический гипертонический нефрит	Возможны осложнения гипертонического синдрома (инсульт, инфаркт миокарда). В поздних стадиях — развитие уремии	Постепенное снижение концентрационной функции почек и переход в безотечную азотемическую гипертоническую стадию нефрита	Постепенное развитие уремии

Клинико-морфологическая характеристика форм хронического гломерулонефрита

Морфологическая классификация

Современная классификация хронического гломерулонефрита базируется на результатах исследования биоптатов почек с помощью световой, электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии и разработана группой патоморфологов — специалистов по заболеваниям почек под эгидой ВОЗ (табл. 81).

Гломерулонефрит с минимальными изменениями (липидный нефроз)

Болезнь минимальных изменений встречается в 77% случаев идиопатического нефротического синдрома у детей и только в 23% случаев у взрослых. Хронический гломерулонефрит с минимальными изменениями составляет 4.7% всех форм гломерулонефрита у взрослых. Различают первичную (идиопатическую) и вторичную формы заболевания. При идиопатической форме факторов, предшествующих развитию заболевания, установить не удастся. Вторичная форма может развиваться после приема лекарственных препаратов (золота, лития, антибиоти-

Табл. 81. Морфологическая классификация хронического гломерулонефрита (цит.: Thomson, Charleworth, 1994)

I. Минимальные изменения в клубочках или их отсутствие по данным световой микроскопии

1. Гломерулонефрит с минимальными изменениями
2. Заболевания почек с истончением базальной мембраны

II. Диффузное поражение клубочков

1. Мембранозный гломерулонефрит
2. Мембранозно-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит
 - а) тип I — субэндотелиальные депозиты
 - б) тип II — плотные интрамембранные депозиты (болезнь плотных депозитов)
3. Диффузный мезангио-пролиферативный гломерулонефрит
 - а) с мезангиальными депозитами IgA
 - б) без мезангиальных депозитов IgA

III. Очаговые поражения клубочков

1. Очаговый и сегментарный гломерулосклероз и гиалиноз
 2. Очаговый и сегментарный пролиферативный гломерулонефрит
 - а) с мезангиальными IgA
 - б) без мезангиальных IgA
-

Примечание. По сравнению с оригинальным литературным источником включены только морфологические варианты хронического гломерулонефрита, и не включен быстро прогрессирующий гломерулонефрит (диффузный пролиферативный гломерулонефрит с полулуниями), он представлен в отдельной главе

ков, нестероидных противовоспалительных средств, альфаареаферона), инфекций, иногда на фоне рака легких, туберкулеза, лимфогранулематоза, аллергических заболеваний. Часто выявляются ассоциации с HLA B12, B13, DR5, DR7.

Основные факторы патогенеза

- утрата **зарядно-селективной функции клубочкового фильтрационного барьера** — потеря анионных участков **базальной мембраны капилляров клубочков**. Отрицательный заряд стенки капилляров гломерул обусловлен наличием **гепарансульфатпротеогликана** базальной мембраны и **сиалогликопротеина**, покрывающего ножки **подоцитов**. Уменьшение, потеря анионных зон вызывают протеинурию;
- дисфункция **Т-системы** иммунитета с гиперпродукцией интерлейкина-2 и интерлейкина-4, которые резко усиливают проницаемость капилляров клубочков, возможно, уменьшая количество анионных зон;
- **дисплазия** подоцитов (В. И. Серов, 1987; А. И. Клебовский, 1989).

Патоморфология

При **электронномикроскопическом** исследовании выявляются тяжелые структурные изменения подоцитов в виде деформации и слияния малых ножек подоцитов почти на всем протяжении стенки капилляров, оседание и слияние с базальной мембраной **цитотрабекул** и адросодержащих частей этих клеток. Эти изменения служат причиной деформации и облитерации фильтрационных щелей между малыми ножками. **Подоциты** подвергаются дистрофии и могут **десквамироваться** в просвете почечного тельца, оставляя на поверхности базальной мембраны **эрозированные фрагменты**. При обычной световой микроскопии и иммунофлюоресцентном исследовании эти изменения не выявляются, почечные тельца выглядят нормальными.

В связи с тем, что при хроническом гломерулонефрите с минимальными изменениями отсутствуют **пролиферативные** и воспалительные изменения в клубочках, некоторые нефрологи предлагают исключить это заболевание из группы хронического гломерулонефрита (хронического нефритического синдрома). **Churg (1982)** предлагает называть эту патологию «**болезнью малых отростков подоцитов**»

Основные клинические особенности

- **нефротический синдром типичен для больных всех возрастных групп**, причем развивается он быстро и протекает очень бурно (клиника — см. в гл. «Нефротический синдром»);
- артериальная гипертензия встречается у 10% детей и у 35% взрослых;
- гематурия отмечается редко, стойкая гематурия заставляет пересмотреть диагноз заболевания;
- азотемия развивается у 23% детей и у 34% взрослых;

Течение и прогноз

Гломерулонефрит с минимальными изменениями характеризуется рецидивирующим течением, нередко спонтанными ремиссиями. У взрослых развивается хроническая почечная недостаточность. **Глюкокортикоидная** терапия эффективна у 70–80% больных. 5-летняя выживаемость на фоне **глюкокортикоидной** терапии составляет 95% и выше.

Среди всех морфологических вариантов хронического **гломерулонефрита** наилучший прогноз характерен для варианта с минимальными изменениями.

Заболевание почек с истончением базальной мембраны клубочков

Характерной клинической особенностью заболевания является стойкая микроскопическая гематурия, но в отдельных случаях наблюдается рецидивирующая макроскопическая гематурия. Эритроциты в моче обычно имеют измененную форму. **Протеинурия** обычно отсутствует, но в редких случаях в моче может определяться умеренное количество белка. Функциональная способность почек, как правило, не **изменена**, почечная недостаточность не развивается. Артериальное давление обычно нормальное.

Болезнь почек с истончением базальной мембраны клубочков является причиной изолированной микроскопической гематурии у 20–40% детей и взрослых. Заболевание часто передается по наследству.

Характернейшим морфологическим признаком, обнаруживающимся при электронной микроскопии биоптатов почек, является истончение базальной мембраны клубочков (ее толщина составляет около 190–200 нм, в то время как в норме — 350 ± 50 нм).

Иммунофлюоресцентное исследование не выявляет отложения иммунных комплексов.

Течение заболевания благоприятное.

Мембранозный гломерулонефрит (мембранозная нефропатия)

Мембранозный гломерулонефрит — иммунокомплексное заболевание почечных клубочков, возникающее вследствие поражения базальной мембраны капилляров сосудистого клубочка иммунными комплексами. Основным антигеном иммунного комплекса является gp330, находящийся в **гликокаликсе** подоцитов (иногда **раковоэмбриональный** антиген). Депозиты, содержащие чаще всего IgG и C₃, реже — IgM и IgA, располагаются субэпителиально, т.е. на наружной эпителиальной поверхности базальной мембраны (**эпимембранозная** нефропатия).

Мембранозный гломерулонефрит составляет от 2.5 до 10% всех хронических гломерулонефритов и является причиной **нефротического** синдрома примерно у 5% больных детей и 30% взрослых пациентов. Воспалительная природа заболевания в настоящее время считается сомнительной. Различают первичную (**идиопатическую**) и вторичную формы заболевания. Причины **идиопатической** формы неизвестны. **Идиопатическая** форма чаще развивается у мужчин среднего и пожилого возраста, для нее характерна связь с HLAB18, DRW3. Вторичная фор-

ма мембранозного гломерулонефрита развивается при вирусном гепатите В и С, бактериальных инфекциях, СКВ, смешанной криоглобулинемии, синдроме **Сьегрена**, микоплазменной инфекции, раке легкого, кишечника, при лечении Д-пеницилламином, препаратами золота, лучевой терапии. Мужчины болеют в 2–3 раза чаще женщин.

Клиническая картина

Начало заболевания обычно постепенное, медленное. Первым признаком являются отеки на лице и ногах, в дальнейшем развивается **нефротический** синдром. **Мембранозный** гломерулонефрит является самой частой причиной **нефротического** синдрома у взрослых. При нефротическом синдроме количество выделяемого белка с мочой более 3.5 г в сутки. Реже наблюдается **протеинурия** без нефротического синдрома. У 20–40% больных имеется микрогематурия. Артериальная гипертензия в начале заболевания бывает редко.

При установлении диагноза скорость клубочковой фильтрации обычно нормальна и сохраняется в пределах нормы в течение 4–5 лет. Мембранозный гломерулонефрит имеет вариабельное течение. Примерно у 20–30% больных достигается длительная спонтанная ремиссия, у 20–30% развиваются протеинурия разной степени выраженности и неуремическая азотемия, у 15–30% больных наблюдаются гематурия и артериальная гипертензия, у остальных развивается терминальная стадия заболевания почек (обычно через 15–20 лет). На течение заболевания оказывают влияние различные осложнения. У больных с нефротическим синдромом часто наблюдается состояние гиперкоагуляции, возможны тромбоз почечных вен, тромбоз легочной артерии, артериальный тромбоз. После энергичной терапии диуретиками возможно снижение почечного кровотока. Артериальная гипертензия, обструкция или инфекция **мочевыводящих** путей могут вызвать снижение скорости клубочковой фильтрации. Течение относительно благоприятное (особенно у женщин), возможны спонтанные ремиссии, почечная недостаточность развивается лишь у половины больных.

Отрицательное влияние на прогноз оказывают следующие факторы (И. Е. Тареева, 2000):

- мужской пол;
- возраст старше 50 лет;
- тяжелый нефротический синдром;
- протеинурия > 10г/сут.;
- артериальная гипертензия;
- повышение уровня **креатинина** в крови уже в первые 3–5 лет;
- выраженные **тубулоинтерстициальные** изменения;
- отсутствие ремиссий.

Патоморфология

Наиболее характерными изменениями являются диффузное утолщение стенок капилляров клубочков, их расщепление, удвоение. Клеточная пролиферация отсутствует или минимальная. Различают 4 ста-

дии **мембранозного гломерулонефрита** в зависимости от морфологических изменений:

Стадия 1 — нормальная картина при световой микроскопии, с помощью **иммунофлюоресцентного** метода вдоль **базальной** мембраны выявляются депозиты IgG и C₃ гранулярного типа. При электронно-микроскопическом исследовании вдоль эпителиальной поверхности периферических петель капилляров базальной мембраны выявляются **электронноплотные** депозиты, сопровождающиеся слиянием малых ножек подоцитов.

Стадия 2 — депозиты иммунных комплексов **диффузно** выстилают эпителиальную поверхность базальной мембраны периферических петель капилляров. При световой микроскопии **базальная** мембрана имеет зубчатый вид за счет **шиповидных** выступов, направленных в сторону просвета капсулы почечного тельца. При электронной микроскопии видны плотные короткие **шиповидные** выросты из **мембраноподобного** материала между **электронноплотными** депозитами. **Иммунофлюоресцентно** определяются диффузно распределенные вдоль мембраны гранулярного типа депозиты IgG и C₃.

Стадия 3 — толстая базальная мембрана капиллярных клубочков, имеющая вид «изъеденной молью» или напоминающая швейцарский сыр вследствие окружения иммунных отложений зубчатой структурой нормальных базальных мембран.

Стадия 4 — при световой микроскопии выявляется еще более значительное диффузное и равномерное утолщение базальной мембраны, она **склерозирована**, могут определяться участки сегментарного или глобального **гломерулосклероза**, возможен **тубулоинтерстициальный фиброз**.

В настоящее время фундаментальными исследованиями Cameron (1990) показано, что в развитии мембранозного гломерулонефрита имеют значение не циркулирующие иммунные комплексы, а формирующиеся непосредственно в клубочках почек.

Мезангиальный гломерулонефрит

Объединяет близкие по морфогенезу морфологические типы, связанные с отложением иммунных комплексов в **мезангии** и под эндотелием капилляров клубочков и реакцией **мезангия** на эти отложения (В. В Серов и соавт., 1978, 1983). Общими морфологическими признаками являются: расширение мезангия сосудистого пучка клубочка, пролиферация **мезангиоцитов**, накопление **мезангиального матрикса**. В зависимости от выраженности и характера изменений мезангия и стенок капилляров Мезангиальный гломерулонефрит подразделяется на **мезангиопролиферативный** и **мезангиокапиллярный (мембранозно-пролиферативный)** варианты. При всех вариантах мезангиального гломерулонефрита обязательно имеются изменения канальцев в виде зернистой, гиалиново-капельной или вакуольной дистрофии эпителия.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит — характеризуется глобальным и диффузным увеличением числа **мезангиальных** клеток и

мезангиального матрикса. Расширение мезангия связано с пролиферацией мезангиальных клеток. Она сопровождается очаговым накоплением мезангиального матрикса, очаговым утолщением и удвоением базальной мембраны в участках капиллярной стенки, прилежащих к мезангию, выраженной пролиферацией клеток эндотелия. Иммуногистохимически в стенках капилляров и мезангии определяют отложения иммунных комплексов, содержащих IgG, IgA и реже — IgM. Эти отложения комковатые или очагово-линейные. Этот морфологический вариант является самым частым и отвечает всем критериям гломерулонефрита как иммуновоспалительного заболевания, его подразделяют на 2 подгруппы: с отложением IgA и без отложений IgA. 50% всех случаев мезангиопролиферативного гломерулонефрита составляет *болезнь Берже*, клинически проявляющаяся возвратной гематурией и характеризующаяся отложением IgA в мезангии капилляров клубочков.

Клиническая картина

Различают первичную (идиопатическую) и вторичную формы мезангиопролиферативного гломерулонефрита. Этиология первичной формы неизвестна, вторичная форма развивается после перенесенной стрептококковой инфекции, при СКВ, болезни Шенлейн-Геноха.

Клиническая картина заболевания, как правило, не демонстративна. Общее состояние большинства больных удовлетворительное. Некоторые жалуются на боли в области почек, общую слабость. Отеки встречаются у 10–30% больных, а артериальная гипертензия — у 16–25% (С. И. Рябов, 2001). Нефротический синдром развивается очень редко. Поражение сетчатки не характерно.

При исследовании мочи определяются протеинурия (обычно не более 1 г/л), микрогематурия, цилиндрурия (у 50–70% больных).

В общем анализе крови отмечается увеличение СОЭ, в редких случаях — умеренная анемия.

Биохимический анализ крови существенных изменений не претерпевает, у отдельных больных может быть проходящее повышение содержания креатинина.

Одним из клинических вариантов мезангиопролиферативного гломерулонефрита является изолированный мочевого синдром (протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия), при этом отсутствуют внепочечные симптомы заболевания. По данным С. И. Рябова (2001), такой вариант наблюдается у 50–60% больных.

Течение хронического мезангиопролиферативного гломерулонефрита считается относительно благоприятным. 10-летняя выживаемость составляет 81% (И. Е. Тареева, 1992).

IgA-нефропатия (болезнь Берже)

IgA-нефропатия (болезнь Берже) — вариант мезангиопролиферативного гломерулонефрита, характеризующийся отложением IgA в мезангии клубочков. Частота этого заболевания различна в разных регионах мира. В Японии IgA-нефропатия составляет 25–50% всех хронических

гломерулонефритов, в Европе и Австралии — 10–12%, в Азии — около 30%, по данным клиники И. Е. Тареевой — 12.7%.

Различают первичную (идиопатическую) и вторичную формы заболевания. Этиология первичной формы не известна, вторичная развивается при хронических вирусных гепатитах В и С; болезни Крона; целиакии; раке желудка, кишечника, поджелудочной железы, легких; идиопатическом фиброзирующем альвеолите; синдроме Шегрена; болезни Шенлейн-Геноха; грибковидном микозе; псориазе; синдроме Рейтера; обсуждается возможная роль цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барра в развитии заболевания.

IgA-нефропатия может развиваться в любом возрасте, но наиболее часто у детей и молодых взрослых. Мужчины болеют в 6 раз чаще женщин.

Обнаружена связь первичной (идиопатической) IgA-нефропатии с антигенами HLA — системы BW-35, DQW7 и др.

Патогенез IgA-нефропатии имеет свои особенности. Предполагается, что она может развиваться вследствие избыточной продукции иммуноглобулина А костным мозгом и слизистыми оболочками в ответ на антигенное воздействие. Не исключается также сниженная элиминация комплексов полимерных IgA с антигеном, которые в конечном итоге определяются внутри мезангия и активируют комплемент по классическому пути. Источником полимерных IgA являются слизистые оболочки, на поверхности которых располагаются большие количества IgA.

В результате вышеизложенных нарушений происходит отложение IgA в мезангии.

При световой микроскопии биоптата почек выявляются очаговая (в части клубочков), сегментарная (в части петель клубочков) или во всех петлях клубочков пролиферация мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса. Может определяться гиалиноз клубочков.

При электронной микроскопии выявляется увеличение количества мезангиальных клеток и объема мезангиального матрикса. Между мезангиоцитами и под базальной мембраной обнаруживаются плотные депозиты иммунных комплексов.

Иммунофлюоресцентная микроскопия биоптата почек выявляет характерный признак заболевания — зернистые отложения IgA (преимущественно легких цепей IgA1) и C₃-компонента комплемента в расширенном мезангии. Одновременно могут определяться отложения IgG, иногда IgM.

Клиническая картина

Наиболее характерным клиническим признаком IgA-нефропатии является рецидивирующая макрогематурия. Она наблюдается у 50% больных и чаще всего провоцируется респираторными заболеваниями с лихорадкой. Обычно макрогематурия появляется в первые часы или дни респираторной инфекции или носоглоточной инфекции, у некоторых больных — после интенсивной физической нагрузки, вакцинации. Макрогематурия может сопровождаться неинтенсивной тупой болью в поясничной области и транзиторным повышением артериального давления.

Описаны случаи развития острой почечной недостаточности во время эпизода макрогематурии, предполагается, что ОПН обусловлена закупоркой почечных канальцев эритроцитарными цилиндрами. В дальнейшем у большинства больных функция почек восстанавливается.

Наряду с вышеописанным существуют и другие клинические варианты заболевания. У многих больных IgA-нефропатия проявляется не макро-, а микрогематурией, сопровождающейся небольшой протеинурией.

У 15-30% больных с IgA-нефропатией на поздних стадиях заболевания развивается нефротический синдром (клиника нефротического синдрома описана в соответствующей главе). У 30-35% больных заболевание осложняется артериальной гипертензией. При длительной, выраженной гематурии наблюдается слабость, головокружение, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, что объясняется постгеморрагической анемией.

Лабораторные данные

Самым характерным признаком IgA-нефропатии является макрогематурия, а у половины больных — микрогематурия, кроме того, наблюдаются протеинурия, цилиндрурия.

Биохимический анализ крови может выявить снижение содержания железа, повышение уровня креатинина (при развитии почечной недостаточности), снижение уровня общего белка и альбуминов и повышение холестерина при развитии нефротического синдрома.

Общий анализ периферической крови выявляет гипохромную анемию.

Иммунологическое исследование крови обнаруживает повышение содержания в сыворотке IgA (у 40-65% больных) с преобладанием полимерных форм, высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (в их составе обнаруживается IgA), комплемент сыворотки крови обычно нормальный.

Наличие рецидивирующей макрогематурии заставляет дифференцировать IgA-нефропатию с гипернефроидным раком почки, туберкулезом почки, мочекаменной болезнью, раком и туберкулезом мочевого пузыря, геморрагическим васкулитом, заболеванием почек с истончением базальных мембран (см. выше). Учитывая это, больные с предположительным диагнозом IgA-нефропатии должны быть проконсультированы урологом и онкологом. Точная диагностика IgA-нефропатии возможна только при иммунофлюоресцентном исследовании биоптатов почек — отложение IgA (легких цепей).

Течение и прогноз

Течение IgA-нефропатии относительно благоприятное, особенно у детей. Однако заболевание постепенно прогрессирует, почечная недостаточность развивается через 10-15 лет у 15-30% больных (Е. И. Тареева, 2000). ХПН характеризуется медленным дальнейшим прогрессированием.

Плохими прогностическими факторами являются:

- мужской пол;
- начало заболевания в пожилом возрасте;
- отсутствие рецидивирующей макрогематурии и наличие выраженной персистирующей микрогематурии;
- артериальная гипертензия;
- наличие почечной недостаточности;
- выраженная протеинурия (более 2 г/сутки);
- нефротический синдром;
- морфологические признаки (сегментарные поражения, занимающие более 25% клубочка, и интерстициальный фиброз, занимающий более 25% корковой зоны почек)

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит с отложением в почках IgM

Заболевание описано Kohen и соавт. в 1978 г. Болеют чаще мужчины. Течение заболевания тяжелое, прогноз неблагоприятный. У большинства больных развивается тяжелый нефротический синдром (массивные отеки, гипопротейнемия, гиперхолестеринемия, выраженная протеинурия — более 3–5 г/сут), который постоянно рецидивирует и приводит к хронической почечной недостаточности.

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит

Мезангиокапиллярный гломерулонефрит (мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит) характеризуется выраженной пролиферацией мезангиальных клеток и неравномерным утолщением стенок капилляров. Различают три типа мезангиокапиллярного гломерулонефрита.

Тип I — характеризуется нормальной базальной мембраной при световой микроскопии, подэндотелиальными и мезангиальными отложениями, значительным набуханием мезангия и выявлением при иммунофлюоресцентной микроскопии отложений в виде гирлянд или лент IgG, IgM, в 30% — IgA, компонентов комплемента C₃, C₄. Депозиты вызывают утолщение капиллярной стенки, отделяют базальную мембрану клубочков от внедряющегося мезангия и создают эффект «двойного контура капиллярной стенки»;

Тип II — болезнь «плотных депозитов», характеризуется наличием внутримембранных и субэндотелиальных отложений («бутовок»), формирующих лентообразный электронноплотный слой в базальных мембранах клубочков, канальцев, боуменовых капсул, умеренным набуханием мезангия и выявлением при иммунофлюоресцентной микроскопии C₃-компонента комплемента. Депозиты не содержат иммуноглобулины, возможно депозиты являются измененными компонентами базальной мембраны клубочков.

Тип III — характеризуется признаками истинного мембранозного гломерулонефрита и мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита типа I.

Тип I мезангиокапиллярного гломерулонефрита является иммунокомплексным заболеванием с активацией комплемента по классическому пути.

В развитии типа II мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита может иметь значение прямая активация комплемента по альтернативному пути без явного участия антигена или антитела. Этот путь запускается расщеплением C_3 под действием пропердина. Примерно у 80% больных в сыворотке присутствует белок, способный непосредственно расщеплять C_3 до активного C_{3b} . Этот белок называется C_3 -нефритическим белком и является аутоантителом IgG с молекулярной массой 150 000, направленным против C_3 -конвертазы. Образовавшийся C_{3b} связывается с фагоцитами мезангия клубочка, что приводит к воспалительному повреждению. В. В. Серов, В. А. Варшавский, А. А. Иванов (2000) выделяют также лобулярный вариант мезангиокапиллярного гломерулонефрита.

Лобулярный гломерулонефрит характеризуется расширением мезангия в центральных отделах сосудистых долек клубочка, что обуславливает его дольчатый рисунок при обычной микроскопии. Вследствие пролиферации мезангиальных клеток, выраженного увеличения мезангиального матрикса в центре долек происходят смещения капиллярных петель к периферии долек, сдавление и сужение просвета капилляров, что определяет ранний гиалиноз центра сосудистых долек. Иммуногистохимически и электронно-микроскопически в мезангии и под эндотелием капилляров обнаруживаются отложения иммунных комплексов.

Клиническая картина

Существуют первичная (идиопатическая) и вторичная формы мезангиокапиллярного (мембранозно-пролиферативного) гломерулонефрита. Причины первичной (идиопатической) формы неизвестны. Вторичная форма развивается на фоне системных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, болезни Шенлейн-Геноха, инфекционного эндокардита, хронических гепатитов В и С, опухолей (лейкозы, лимфомы), саркоидоза, при лечении некоторыми лекарственными веществами.

Заболевание развивается преимущественно у лиц молодого возраста, чаще всего до 30 лет, а также у детей. С. И. Рябов (2001) указывает, что женщины болеют чаще, чем мужчины. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит составляет 10–25% всех форм хронического гломерулонефрита. В то же время считается, что этот морфологический вариант гломерулонефрита наблюдается в 5% случаев идиопатического нефротического синдрома у детей и в 10% случаев — у взрослых.

Клиническая картина одинакова при всех морфологических типах заболевания. Больных беспокоят отеки на лице, ногах, в поясничной области, ноющие боли в области почек, общая слабость. При объективном исследовании обращают на себя внимание отеки (при развитии

нефротического синдрома отеки могут быть очень выраженными, вплоть до анасарки) и артериальная гипертензия, которая может протекать тяжело. У 10–20% больных наблюдается преходящая макрогематурия. Развернутый нефротический синдром (клиника и лабораторные данные описаны в соответствующей главе) развивается у 30–60% больных.

Большинство нефрологов указывает на то, что сочетание нефротического синдрома и выраженной артериальной гипертензии чрезвычайно характерно для мезангиокапиллярного (мембранопролиферативного) гломерулонефрита и всегда позволяет заподозрить это заболевание.

Для II типа (болезнь плотных депозитов) очень характерно развитие ретинопатии с двусторонним диффузным симметричным поражением желтого пятна.

Наиболее характерные лабораторные проявления: протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия, анемия, увеличение СОЭ, низкий уровень комплемента в сыворотке крови. У многих больных заболевание начинается с острого нефротического синдрома (внезапное развитие значительной протеинурии, гематурии, отеков, артериальной гипертензии), у $1/3$ больных развивается быстро прогрессирующая почечная недостаточность.

Течение заболевания обычно тяжелое, прогрессирующее, при отсутствии лечения терминальная почечная недостаточность развивается через 10–15 лет, а у многих — уже через 5–6 лет. 10-летняя выживаемость на фоне лечения составляет 80% при отсутствии нефротического синдрома, 40% — при наличии его. Неблагоприятные факторы прогноза: диастолическая артериальная гипертензия, наличие нефротического синдрома, наличие серологических маркеров вирусов гепатита В и С.

Очаговый и сегментарный гломерулосклероз и гиалиноз

Очаговый и сегментарный гломерулосклероз (фокально-сегментарный гломерулосклероз) выделен Nabib в 1973 г. в самостоятельную форму гломерулонефрита.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз — редкое заболевание, он составляет 5–10% всех вариантов хронического гломерулонефрита. Болеют чаще лица молодого возраста (обычно 10–40 лет), при этом мужчины болеют в 2–3 раза чаще женщин.

Различают первичный (идиопатический) и вторичный фокально-сегментарный гломерулосклероз. Этиология первичной формы неизвестна, но нередко она развивается после охлаждения и «простудных» заболеваний. Вторичная форма развивается на фоне рака различной локализации, лимфом, синдрома Альпорта (врожденного гломерулонефрита с тугоухостью и снижением зрения), после применения анальгетиков, при употреблении наркотиков (героина).

В патогенезе фокально-сегментарного гломерулосклероза имеют значение дисфункция Т-лимфоцитов и гиперпродукция интерлейкина-2.

При этой форме хронического гломерулонефрита клубочки почек подвергаются гиалинозу и склерозу, при этом поражаются отдельные

сегменты клубочков (**фокально-сегментарный гломерулосклероз** и **гиалиноз**), остальные клубочки в начале **интактны**.

На ранней стадии болезни сегментарный **гиалиноз** развивается только в **юкстамедуллярных** клубочках (в клубочках внутренней кортикальной зоны почки), в последующем в процесс вовлекаются клубочки других зон. Гиалиноз развивается преимущественно на периферии сосудистых петель клубочков, склероз **чаще** поражает мезангий, постепенно клубочки **запустевают**.

Электронная микроскопия выявляет поражение подоцитов (слияние отростков подоцитов, их набухание и сокращение, многие подоциты дегенерируют, и на их месте остаются **только базальные мембраны** капилляров, через которые белки плазмы поступают в боуменово пространство).

При **иммунофлюоресцентном** исследовании биоптатов почек выявляются сегментарные отложения **IgM** и **C₃-компонента** комплемента. Предполагается, что эти отложения представляют собой белки, поступившие из плазмы в зону **гиалиноза** (Thomson, Charlesworth, 1994).

Клиническая картина

Клиническая картина **фокально-сегментарного гломерулосклероза** обычно четкая, развернутая. У **70–80%** больных развивается выраженный нефротический синдром, у **50–60%** больных имеется тяжелая артериальная **гипертензия**. Реже заболевание проявляется только **персистирующей протеинурией** и микрогематурией (макрогематурия малохарактерна).

Лабораторные данные

Общий анализ крови выявляет анемию, увеличение СОЭ.

В *общем анализе мочи* характерны **протеинурия, цилиндрурия**, микрогематурия, достаточно быстро снижается плотность мочи.

Биохимический анализ крови выявляет признаки нефротического синдрома (**гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия**) и повышенное содержание в крови **креатинина** (при развитии хронической почечной **недостаточности**), может быть **гипергаммаглобулинемия**.

Течение и прогноз

Течение заболевания тяжелое прогрессирующее, полные ремиссии наблюдаются редко. Лечение **глюкокортикоидами** мало эффективно.

Прогноз значительно ухудшают следующие факторы:

- наличие нефротического синдрома;
- выраженная **персистирующая** микрогематурия;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- отсутствие эффекта от лечения **глюкокортикоидами**;
- морфологические признаки: развитие склероза в области рукоятки клубочка, тяжелые поражения канальцев, **интерстиция** и сосудов, гипертрофия клубочков.

Очаговый и сегментарный пролиферативный гломерулонефрит

Этот вариант хронического гломерулонефрита характеризуется очаговой и сегментарной пролиферацией, которая связана с отложением в мезангии IgA, но могут быть депозиты, содержащие IgG, C₃ и другие иммуноглобулины.

Очаговый и сегментарный пролиферативный гломерулонефрит развивается при геморрагическом васкулите, бактериальном эндокардите, синдроме Гудпасчера.

Клинически этот вариант гломерулонефрита проявляется изолированным мочевым синдромом (протеинурия, микрогематурия), иногда макроскопической гематурией, реже нефротическим синдромом.

Течение заболевания благоприятное. Терминальная стадия ХПН развивается через 15–20 лет после начала у 15–20% больных.

Склерозирующий (фибропластический) гломерулонефрит

Склерозирующий (фибропластический) гломерулонефрит — это гетерогенная группа, включающая все вышеописанные морфологические формы хронического гломерулонефрита в финальном периоде заболевания. Характерным гистологическим признаком склерозирующего хронического гломерулонефрита являются склерозирование и запустевание клубочков, тубуло-интерстициальный фиброз. Нередко в этой стадии уже невозможно морфологически различить исходный морфологический вариант хронического гломерулонефрита.

Клинически Склерозирующий (фибропластический) хронический гломерулонефрит проявляется обычно выраженным нефротическим синдромом, тяжелой артериальной гипертензией, картиной хронической почечной недостаточности (см. соответствующую главу).

Клиническая классификация хронического гломерулонефрита

Классификация И. Е. Тареевой

И. Е. Тареева (1995) различает следующие клинические варианты хронического гломерулонефрита:

- **нефротический** гломерулонефрит;
- латентный гломерулонефрит или хронический гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом;
- **гематурическая** форма ХГ;
- гипертонический вариант ХГ;
- смешанная форма ХГ;
- терминальный хронический гломерулонефрит — конечная стадия гломерулонефрита любого типа.

В клинической классификации хронического гломерулонефрита, кроме клинических вариантов необходимо выделять фазу обострения (со степенью активности процесса) и ремиссии, функциональное состояние почек (стадию ХПН).

Признаками обострения ХГ являются:

- клинические признаки — нарастание протеинурии, усиление гематурии, внезапно появившийся прогрессирующий нефротический синдром, резкое нарастание артериальной гипертензии, быстрое снижение почечных функций, нередко сопровождающееся олигурией и большими отеками, проявлениями ДВС-синдрома;
- биохимические признаки — увеличение СОЭ, повышение содержания в крови уровня α_2 -глобулинов, иногда — γ -глобулинов, обнаружение азотемии при нормальных размерах почек, выявление в моче органоспецифических ферментов почек — трансаминадазы, изоферментов лактатдегидрогеназы;
- изменение показателей гуморального иммунитета — повышение содержания в крови иммуноглобулинов, высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, снижение уровня комплемента, а также увеличение экспрессии рецепторов к ИЛ-2 на лимфоцитах;
- морфологические признаки — диффузная пролиферация клеток клубочков, массивное отложение иммунных комплексов, фибрина, некротизирующий гломерулит.

С. И. Рябов (2000) подчеркивает необходимость отражения также типов течения хронического гломерулонефрита (1 — редкие обострения; 2 — обострения каждые 4–7 лет; 3 — обострения каждые 1–3 года).

Клиническая классификация гломерулонефрита М. Я. Ратнер, В. В. Серова, Р. Д. Варшавского, 1987

Эта классификация объединяет клинические, морфологические и функциональные подходы к проблеме гломерулонефрита. Учитывая особенности клинической картины и течение хронического гломерулонефрита, выделены 2 группы ХГ — нефритическая и нефротическая. В происхождении нефротической группы гломерулонефритов ведущая роль воспалительных механизмов ставится под сомнение.

Представлены также клинико-морфологические корреляции (см. табл. 82).

Программа обследования

Та же, что и при остром гломерулонефрите. Кроме того, целесообразны ультразвуковое и радиоизотопное сканирование почек.

Примеры формулировки диагноза

При оформлении диагноза хронического гломерулонефрита указываются его форма, фаза заболевания (обострение, ремиссия), наличие ХПН и ее стадия, при возможности выполнения биопсии почек — морфологический вариант.

1. Хронический гломерулонефрит, нефротическая форма, фаза обострения, хроническая почечная недостаточность, **интермиттирующая стадия.**

Табл. 82. *Клиническая классификация гломерулонефрита*
(М. Я. Ратнер, В. В. Серов, Р. Д. Варшавский, 1987)

Особенности патогенеза	Активность воспалительного процесса в почках	Клинические особенности
I. <i>Воспалительные гломерулопатии</i> (нефритические типы хронического гломерулонефрита различной степени активности и остроты воспалительных изменений гломерул почек)	1. Максимально активный нефритический тип	Длительное персистирование острого нефритического синдрома или его рецидивирование не реже 1 раза в год
	2. Активный нефритический тип	Персистирование сглаженных проявлений острого нефритического синдрома
	3. Неактивный нефритический тип	Умеренная протеинурия, гематурия различной степени выраженности, непостоянная доброкачественная артериальная гипертензия
II. <i>Невоспалительные гломерулопатии</i> (нефротические типы, представленные минимальными изменениями, мембранозной гломерулопатией, фокально-сегментарным гиалинозом/склерозом)		1. Нефротический тип проявляется нефротическим синдромом без сопутствующей артериальной гипертензии 2. Нефротически-гипертонический тип — характеризуется сочетанием нефротического синдрома и артериальной гипертензии

2. Хронический гломерулонефрит, гипертоническая форма, фаза ремиссии, без нарушения функции почек.

Дифференциальный диагноз

Хронический гломерулонефрит наиболее часто приходится дифференцировать с ортостатической и «маршевой» протеинурией, злокачественной артериальной гипертензией с нефроангиосклерозом (первично — сморщенная почка), туберкулезом и почечно-клеточным раком почки, хроническим пиелонефритом, острым гломерулонефритом.

Дифференциальная диагностика хронического гломерулонефрита и хронического пиелонефрита представлена в табл. 83.

Ортостатическая протеинурия наблюдается у лиц с выраженным лордозом — искривлением позвоночника выпуклостью вперед. Для диагностики ортостатической протеинурии проводят следующую пробу. у пациента после сна собирают утреннюю порцию мочи, а затем больной в течение часа находится в вертикальном положении (стоит, ходит), после чего мочу собирают снова. Определяется белок в ночной

Табл. 83. Дифференциальная диагностика хронического гломерулонефрита и хронического пиелонефрита

Признаки	Хронический гломерулонефрит	Хронический пиелонефрит
Особенности анамнеза (причины заболевания)	Частые обострения стрептококковой инфекции, указания на перенесенный ранее острый нефрит	Часто указания на мочекаменную болезнь, нарушения мочеиспускания в связи с гипертрофией предстательной железы
Особенности болей в поясничной области	Тупые двусторонние, выражены не всегда	Выражены достаточно часто, как правило, односторонние, при поражении обеих почек — двусторонние
Дизурические явления	Не характерны	Характерны
Температура тела	Обычно нормальная, реже — небольшое повышение в периоде обострения	В периоде обострения значительно и закономерно повышена, нередко длительный субфебрилитет
Ознобы	Не характерны	Характерны
Лейкоцитурия	Не характерна	Характерна
Бактериурия	Не характерна	Характерна
Гематурия	Характерна микрогематурия, практически постоянная. В пробе по Нечипоренко преобладают эритроциты	Не характерна или выражена незначительно по сравнению с лейкоцитурией. В пробе по Нечипоренко преобладают лейкоциты
Реакция мочи	Кислая или нормальная	Щелочная
Протеинурия	Выражена значительно, характерна цилиндрурия	Выражена менее значительно
Отечный синдром	Характерен и может быть очень выражен	Малохарактерен, больших отеков не бывает
Токсическая зернистость нейтрофилов	Не характерна	В период обострения характерна
Уменьшение признаков ХНП под влиянием антибактериальной терапии	Не характерно	Характерно
Асимметрия поражения почек	Не характерна, поражение почек всегда двустороннее	Характерна, но может быть и двустороннее поражение почек
Состояние чашечно-лоханочной системы по данным УЗИ	Нормальное	Признаки поражения, нередко мочекаменная болезнь

порции мочи (собранной утром) и в моче, собранной после часового пребывания в вертикальном положении. Диагноз ортостатической протеинурии считается доказанным, если во второй порции мочи выявляется не менее чем двукратное увеличение содержания белка по сравнению с 1-й порцией мочи.

«Маршевая» протеинурия наблюдается у здоровых лиц после бега и марш-броска на длинные дистанции. Белок в моче может появиться также после интенсивных физических нагрузок. «Маршевая» протеинурия и появление протеинурии после физических нагрузок связаны с распадом белка мышц («миолизом»), что резко увеличивает содержание белка в крови и проникновение его в мочу. После прекращения ходьбы или физической нагрузки, после ночного отдыха протеинурия исчезает.

Ортостатическую и «маршевую» протеинурию необходимо дифференцировать с хроническим гломерулонефритом с изолированным мочевым синдромом.

Указанные пробы позволяют легко различить эти заболевания.

Злокачественная артериальная гипертензия с нефроангиосклерозом сопровождается выраженными изменениями мочи (протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия, снижение плотности мочи), развитием ХПН. Отличить артериальную гипертензию с нефросклерозом от хронического гломерулонефрита можно, тщательно анализируя хронологию обоих заболеваний. При злокачественной артериальной гипертензии с самого начала доминирует стабильное высокое артериальное давление, изменения анализа мочи появляются позже. При хроническом гломерулонефрите мочевого синдром появляется сразу и доминирует, артериальная гипертензия может появиться позже (однако возможно ее появление с самого начала гломерулонефрита). Кроме того, следует учесть, что такие осложнения, как инсульт, инфаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты очень характерны для злокачественной артериальной гипертензии и менее характерны для хронического гломерулонефрита.

Туберкулез почки можно диагностировать на основании следующих признаков.

- указание в анамнезе на перенесенный туберкулез легких, периферических лимфоузлов, костей, суставов;
- определение микобактерий туберкулеза в моче бактериоскопическими, бактериологическими или биологическими методами;
- использование провокационного туберкулинового теста — подкожное введение туберкулина с последующей оценкой общей и местной реакции, подсчетом количества лейкоцитов и эритроцитов в 1 мл мочи;
- обнаружение характерных рентгенологических признаков на экскреторной пиелограмме (удлинение, укорочение, сужение или расширение, деформация, ампутация чашечек; обнаружение каверн),
- обнаружение при цистоскопии специфических изменений слизистой оболочки мочевого пузыря (туберкулезные бугорки, язвы).

Почечно-клеточный рак можно диагностировать на основании следующих признаков.

- тотальная безболевая макрогематурия, возникающая среди полного здоровья и неожиданно прекращающаяся;
- боль в поясничной области (считается поздним проявлением заболевания);
- пальпируемое опухолевое образование в подреберье (может быть не только признаком запущенности рака, но иногда и ранним симптомом);
- наличие варикоцеле у мужчин (обусловлено сдавлением опухолью яичковой вены или ее перегибом вследствие смещения почки книзу);
- лихорадка;
- увеличение СОЭ, анемия;
- наличие синдрома Штауффера (обратимая дисфункция печени в виде повышения в крови уровня щелочной **фосфатазы**, непрямого билирубина, удлинения протромбинового времени, диспротеинемии), синдром неспецифичен;
- выявление при УЗИ почек неровности контуров образования и почки, различий **экоструктуры** патологического образования и нормальной почечной ткани, деформацией чашечно-лоханочной системы, а также такого признака, как отсутствие усиления сигналов по **дистальной** границе опухоли;
- обнаружение опухоли почки с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Интерстициальный нефрит — воспалительное заболевание почек с локализацией патологического процесса в **межуточной (интерстициальной) ткани**, поражением канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной **стромы**. Поскольку при этом заболевании в патологический процесс всегда вовлекаются интерстициальная ткань и канальцы почек, наряду с термином «Интерстициальный нефрит» используется термин «**Тубулоинтерстициальный нефрит**».

Различают *первичный интерстициальный нефрит*, развивающийся без какого-либо предшествующего заболевания, и *вторичный интерстициальный нефрит*, развивающийся на фоне уже ранее существовавшего заболевания почек или на фоне таких заболеваний, как миеломная болезнь, лейкомия, сахарный диабет, подагра, сосудистые поражения почек, **гиперкальциемия, оксалатная нефропатия**.

Следует также выделять *острый и хронический интерстициальный нефрит*. По мнению Б. И. Шулутко (1993), это разные заболевания, острый интерстициальный нефрит не переходит в хронический. В то же время И. Е. Тареева (2000) указывает, что иногда острый лекарственный интерстициальный нефрит может переходить в хронический.

ОСТРЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Этиология

В зависимости от этиологии различают 4 группы острого **интерстициального нефрита** (И. Е. Тареева, 2000):

- лекарственный;
- инфекционный;
- связанный с системными заболеваниями;
- **идиопатический**.

Исходя из этого, можно выделить следующие **этиологические факторы острого интерстициального нефрита**:

1. Прием лекарственных препаратов, особенно антибиотиков (пенициллина, **оксациллина, метициллина**, аминогликозидов, **тетрациклинов, цефалоспоринов, рифампицина**); сульфаниламидов; нестероидных противовоспалительных средств; **аналгетиков; иммунодепрессантов (азатиоприна, имурана, циклофосфамида)**; мочегонных; барбитуратов; **каптоприла; аллопуринола; циметидина**; применение **рентгеноконтрастных веществ**; лечение препаратами золота, лития.
2. Интоксикация этанолом, **этиленгликолем** и другими токсическими веществами (ртуть, свинец, кадмий, золото, **тетрахлорэтил**).
3. Лечение вакцинами и сыворотками; белковыми препаратами.
4. Инфекционные факторы, вызывающие острый интерстициальный нефрит — вирусы (вирус Эпштейна-Барра, кори, геморрагической

лихорадки, цитомегаловирус); бактерии (стрептококк, бруцеллы, пневмококк, легионеллы, микоплазма и др.); спирохеты (бледная трипонема, лептоспиры); простейшие (токсоплазмы); риккетсии (возбудитель пятнистой лихорадки скалистых гор). В данном разделе инфекционные интерстициальные нефриты не рассматриваются, так как по сути они являются острыми пиелонефритами (см. руководства по урологии).

5. В ряде случаев установить причину не удастся (идиопатический острый интерстициальный нефрит). Описан также семейный интерстициальный нефрит с гипокалиемией.

Патогенез

Основными в развитии острого интерстициального нефрита являются иммунные механизмы. Об этом свидетельствуют обнаружение в почечных биоптатах **моноклеарно-клеточных** инфильтратов, в которых среди клеток преобладают Т-лимфоциты, выявление с помощью **иммунофлюоресцентных** методов исследования Ig и C₃-компонента комплемента в интерстиции и на тубулярной базальной мембране. Под влиянием этиологических факторов происходит повреждение **базальных** мембран канальцев, в результате взаимодействия чужеродных веществ (см. раздел «Этиология») с белковыми частицами базальных мембран образуются полные антигены. Такие же антигены образуются и в самой интерстициальной ткани под влиянием тех же веществ, проникающих в интерстицию через стенки почечных канальцев. Далее происходят реакции взаимодействия антигенов с образовавшимися к ним антителам, возникают иммунные комплексы, которые откладываются на базальных мембранах канальцев и в интерстиции, активируется комплемент, и развивается иммунное воспаление интерстиция. В последнее время показано, что значительно большее значение имеют **клеточно-опосредованные** иммунные механизмы. Большая роль в развитии заболевания принадлежит Т-лимфоцитам. Они оказывают повреждающее влияние на **интерстициальную** ткань почек через лимфокины или путем контактного цитолиза. Цитокины активируют макрофаги и фибробласты, усиливают синтез коллагена 3 и 5 типов. Т-лимфоциты оказывают также непосредственное повреждающее действие на межтканевую ткань почек.

В результате **клеточно-опосредованных** иммунных механизмов в интерстиции формируются воспалительные инфильтраты, состоящие из Т-лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов. Клетки, составляющие инфильтрат, продуцируют большое количество **цитокинов** (ИЛ-1—ИЛ-7, интерфероны, α , β , γ , фактор некроза опухоли α и β , фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста и др.), способствующих хемотаксису нейтрофилов, обладающих **провоспалительным** эффектом и стимулирующих синтез соединительной ткани (подробно о цитокинах см. в гл. «Острый гломерулонефрит»).

В развитии фиброза при остром и хроническом интерстициальном нефрите важную роль играют **эпителиальные** клетки почечных

канальцев. Они экспрессируют цитокины, хемокины, адгезивные молекулы, а также синтезируют гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, который является сильным хемотаксическим фактором для лейкоцитов и, кроме того, резко стимулирует фибробласты.

При интерстициальном нефрите развиваются также рефлекторный спазм сосудов и сдавление их воспалительным отеком интерстициальной ткани, что приводит к ишемии почки, в том числе и в корковом слое, падению скорости клубочковой фильтрации. Отек интерстиция сопровождается повышением внутривисцерального давления, в том числе внутривисцерального, что в свою очередь ведет к снижению скорости клубочковой фильтрации. Этому способствуют также поражение канальцев и снижение их реабсорбтивной функции. В ряде случаев развивается некроз канальцев (под влиянием аминогликозидов, цефалоридина, тетрациклинов, ртути, висмута, мышьяка, серебра, железа, меди).

Патоморфология

По данным световой микроскопии выделяют 3 патоморфологические стадии:

- отечная (наблюдается выраженный отек интерстиция);
- клеточная (выраженная инфильтрация интерстиция лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами, реже — плазматическими клетками);
- тубуло-некротическая (некротические, реже — дистрофические изменения канальцев).

Иммунофлюоресцентная микроскопия выявляет отложения иммунных комплексов IgG и C₃-фракции комплемента на базальной мембране канальцев линейного или гранулярного типа.

Клиническая картина и лабораторные данные

Через 2–3 дня после действия этиологического фактора появляются жалобы на общую слабость, потливость, боли ноющего характера в поясничной области, головную боль, снижение аппетита, тошноту, повышение температуры тела. У большинства больных отмечается полиурия с низкой плотностью мочи. Однако при очень тяжелом течении заболевания может наблюдаться олигурия и даже анурия. У многих больных наблюдается повышение артериального давления. Отеки при остром интерстициальном нефрите обычно отсутствуют.

Характерны следующие изменения анализа мочи:

- снижение плотности мочи (гипостенурия);
- незначительная (0.033–0.33 г/л) или умеренно выраженная (от 1.0 до 3 г/л) протеинурия;
- микрогематурия (10–30 эритроцитов в поле зрения);
- небольшая либо умеренная лейкоцитурия;
- выделение с мочой эозинофилов, для их определения используется окраска мочевого осадка по Райту (Lynn, Robson, 1994);

- цилиндрурия с преобладанием гиалиновых цилиндров, при тяжелом течении — зернистых и восковидных цилиндров;
- оксалатурия, кальцийурия;
- повышение экскреции с мочой калия, мочевой кислоты, глюкозурия (эти изменения особенно характерны для острого интерстициального нефрита, вызванного рифампицином);
- увеличение экскреции β_2 -микроглобулина.

Проба Реберга-Тареева выявляет снижение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Патологические изменения мочи сохраняются в течение всего заболевания (от 1 до 6–8 недель), особенно это относится к полиурии и гипостенурии.

Изменения общего анализа крови заключаются в следующем:

- анемия (преимущественно в тяжелых случаях), нередко гемолитического характера;
- лейкоцитоз со сдвигом влево; эозинофилия;
- увеличение СОЭ.

В биохимическом анализе крови выявляются:

- повышение содержания сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, гаптоглобина, α_2 - и γ -глобулинов;
- повышение содержания креатинина, мочевины, что является отражением почечной недостаточности, выраженность ее колеблется от легкой до тяжелой степени; характерно, что острая почечная недостаточность развивается на фоне полиурии;
- снижение содержания калия, натрия, хлоридов;
- показатели кислотно-щелочного равновесия могут измениться в сторону ацидоза.

В большинстве случаев почечная недостаточность сохраняется около 2–3 недель, затем проходит (при прекращении действия этиологического фактора), нарушение концентрационной функции почек сохраняется дольше (2–3 месяца).

Б. И. Шулуток (1981) предлагает выделять следующие *клинические варианты острого интерстициального нефрита*:

- развернутый вариант — клинические и лабораторные признаки отчетливо выражены;
- вариант, характеризующийся типичной картиной острой почечной недостаточности (см. гл. «Острая почечная недостаточность»);
- abortивный вариант с отсутствием анурии, ранним развитием полиурии, непродолжительной слабо выраженной азотемией, благоприятным течением, восстановлением функции почек в течение 1–1.5 мес;
- «очаговый» вариант — наиболее благоприятный вариант острого интерстициального нефрита. При этой форме заболевания клинические и лабораторные признаки выражены слабо и быстро проходят.

Как указывалось выше, наиболее часто встречается лекарственный острый интерстициальный нефрит.

Диагностические критерии острого лекарственного интерстициального нефрита

- связь развития заболевания с приемом лекарственного средства;
- повторная волна лихорадки после успешного лечения инфекции антибиотиками;
- кожные высыпания и суставной синдром (полиартрит, полиартралгии);
- умеренный мочевого синдром с протеинурией до 2г/сут, выраженная микрогематурия, большое количество клеток почечного эпителия;
- низкая плотность мочи;
- неолигурическая ОПН различной степени выраженности без гиперкалиемии и артериальной гипертензии;
- анемия;
- гиперпротеинемия и гипергаммаглобулинемия;
- увеличение СОЭ.

В последние годы описан *идиопатический острый интерстициальный нефрит в сочетании с увеитом*. Этот синдром наблюдается чаще у девушек пубертатного возраста и отличается хорошим прогнозом. Обычно наступает выздоровление.

Дифференциальный диагноз

Наиболее часто острый интерстициальный нефрит приходится дифференцировать с острым гломерулонефритом и острым пиелонефритом (табл. 84 и 85)

Для верификации диагноза острого интерстициального нефрита рекомендуется производить *пункционную биопсию почек* с последующей световой и иммунофлюоресцентной микроскопией биоптата.

ХРОНИЧЕСКИЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Этиология

1. Может быть следствием неизлеченного острого интерстициального нефрита (хронизация острого интерстициального нефрита, Lunn, Robson, 1994). Однако некоторые нефрологи считают, что это разные, самостоятельно возникающие заболевания;
2. Длительное употребление лекарственных средств, прежде всего **аналгетиков** (фенацетин, **аналгин**, амидопирин, **бутадиион**), **нестероидных противовоспалительных средств**; **противосудорожных средств** (у больных, страдающих эпилепсией); кофеина; кодеина; героина; **пенициллина**; препаратов золота; фуросемида; **каптоприла**; лития;
3. Интоксикация тяжелыми металлами (кадмием, свинцом, ртутью);
4. Радиационные воздействия (непреднамеренное облучение почек во время лучевой терапии какой-либо опухоли).

Табл. 84. Дифференциальная диагностика острого интерстициального нефрита и острого гломерулонефрита

Признаки	Острый интерстициальный нефрит	Острый гломерулонефрит
Причины заболевания	Наиболее часто развивается на фоне приема лекарственных препаратов, после введения вакцин, сывороток, под влиянием токсических веществ	Через 2-3 недели после стрептококковой инфекции
Отеки	Не характерны	Отеки преимущественно на лице, утром, к вечеру уменьшаются. При нефротической форме отеки выражены значительно
Гематурия	Мало выражена	Более выражена и более стойкая
Лейкоцитурия	Не характерна	Чаше встречается, более характерна и более выражена
Суточный диурез	Более характерна полиурия, в тяжелых случаях — олигурия	Олигурия
Плотность мочи	Снижена	Нормальная или высокая
Гиперазотемия	Характерна, причем на фоне полиурии и низкой плотности мочи	Не характерна, но возможна при тяжелом течении с олигурией, при этом плотность мочи не снижена
Титры антистрептококковых антител в крови	Не увеличены	Значительно увеличены

- 5 Метаболические нарушения (наиболее часто при подагре, гиперкальциемии вследствие гиперпаратиреоза; при избытке щавелевой кислоты в крови);
- 6 Влияние хронических бытовых и производственных интоксикаций;
- 7 **Внепочечные опухоли** (рак поджелудочной железы, лимфолейкозы и др.);
- & **Синдром Шегрена;**
- 9 У 21 % больных причина развития хронического интерстициального нефрита остается неизвестной (**идиопатический хронический интерстициальный нефрит**);
- 10 Балканская эндемическая **нефропатия** — **интерстициальный нефрит** неизвестной этиологии, развивающийся у жителей областей, прилегающих к Дунаю;
- И Первичное образование **аутоантител к базальной мембране канальцев**.

Табл. 85. Дифференциальная диагностика острого интерстициального нефрита и острого пиелонефрита

Признак	Острый интерстициальный нефрит	Острый пиелонефрит
Причины заболевания	Наиболее часто развивается на фоне приема лекарственных препаратов, после введения вакцин, сывороток, под влиянием токсических веществ	Вызывается различными видами инфекции, очагами которой могут быть воспалительные процессы мочевого системы (цистит, уретрит), половой сферы (простатит, аднексит и др.), тонзиллит, панариций, фурункулез, холецистит, мастит, остеомиелит и др.
Дизурия	Не характерна	Весьма характерна
Локализация боли	В области почек, двусторонняя	В области почек, односторонняя
Бактериурия	Не характерна	Характерна
Лейкоцитурия	Небольшая или умеренно выраженная	Значительно выраженная
Ознобы при повышении температуры	Менее характерны	Очень характерны
УЗИ почек	Возможно увеличение размеров обеих почек, акустические признаки поражения интерстиция	Асимметричное изменение размеров, формы почек, деформация чашечно-лоханочной системы, часто врожденные нарушения почек и мочевыводящих путей
Выделительная пиелография	Изменений чашечно-лоханочной системы нет	Деформация или расширение чашечно-лоханочной системы

Патогенез

" Основными факторами патогенеза хронического интерстициального нефрита являются:

- повреждение **канальцевого** аппарата **нефронов** под влиянием лекарственных средств или их метаболитов;
- подавление активности ряда ферментов канальцев, что способствует метаболическим нарушениям и гипоксии в **интерстициальной** ткани и стойким изменениям в структуре и функции **тубулярного** аппарата;
- ишемия **почек**, возникающая в результате **вазоконстрикции** (под влиянием **аналгетиков** и нестероидных противовоспалительных средств угнетается синтез **простагландинов**, снижающих артериальное давление);
- развитие **папиллярного** некроза;
- развитие **иммуновоспалительного** процесса с формированием воспалительного инфильтрата и продукцией цитокинов аналогично острому **интерстициальному** нефриту (см. соответствующую главу).

Патоморфология

Как правило, выраженный отек интерстиция и полнокровие сосудистого русла отсутствуют (в отличие от острого интерстициального нефрита). Наиболее характерны следующие признаки:

- дистрофия и некроз канальцевого эпителия;
- инфильтрация лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами;
- очаговое утолщение базальной мембраны канальцев (выявляется с помощью электронной микроскопии).

Иммунофлюоресцентная микроскопия выявляет линейные или гранулярные отложения IgG, реже C₃-фракции комплемента вдоль базальной мембраны канальцев.

Клиническая картина и лабораторные данные

Клинические проявления хронического интерстициального нефрита могут не распознаваться длительное время, так как они маскируются основным заболеванием, по поводу которого принимались лекарственные средства, вызывающие поражение тубуло-интерстициальной системы почек, или влиянием других этиологических факторов.

Жалобы больных неспецифичны, появляются постепенно — слабость, быстрая утомляемость, плохой аппетит, головная боль, ноющие боли в поясничной области, жажда, сухость во рту, частое безболезненное мочеиспускание.

Характернейшим признаком хронического интерстициального нефрита является **полиурия** (обусловлена повреждением канальцев и нарушением их реабсорбционной функции), которая сочетается с частым мочеиспусканием и жаждой. По мере прогрессирования хронического интерстициального нефрита полиурия увеличивается, что приводит к появлению симптомов обезвоживания и электролитным нарушениям.

Изменения анализа мочи заключается в следующем: гипостенурия, протеннурия (умеренно выраженная, потеря белка с мочой не превышает 1.0 г, редко достигает величины 2.0 г, но никогда не бывает больше 3.0 г/сут), микрогематурия, лейкоцитурия, реже — цилиндрурия.

Проба по Зимницкому выявляет никтурию, полиурию, гипо-, и часто — гипоизостенурию.

В связи с нарастающим обезвоживанием усиливаются жажда, сухость во рту, сухость кожи и слизистых оболочек, падает масса тела.

Полиурия приводит к электролитным нарушениям: гипонатриемии, гипокалиемии, гипокальциемии, гипомагниемии (симптоматика этих нарушений описана в гл. «Острая почечная недостаточность»).

В 30% случаев хронический интерстициальный нефрит осложняется папиллярным некрозом (некроз сосочков) и обтурацией мочеточников некротизированными элементами.

Клиническая симптоматика папиллярного некроза следующая:

- выраженные боли в области почек (почечная колика);
- повышение температуры тела;

- олигурия;
- нарастают **протеинурия** и гематурия вплоть до макрогематурии, лейкоцитурия;
- в моче большое количество клеток **канальцевого** эпителия и фрагментов почечной ткани;
- в крови значительно повышается содержание **креатинина**, мочевины;
- развивается артериальная **гипертензия**;
- резко увеличивается СОЭ.

В диагностике папиллярного некроза значительную помощь оказывает *выделительная пиелография*. Определяются округлые тени в чашечках (признак полного некроза сосочков почек), расширение чашечек в виде «рогов», булавовидная форма чашечек с неровной поверхностью. Метод УЗИ менее информативен в диагностике папиллярного некроза.

Симптоматика папиллярного некроза сохраняется несколько дней, затем постепенно уменьшается и исчезает. В некоторых случаях симптоматика нарастает, развивается тяжелая почечная недостаточность.

Характерным и ранним признаком хронического **интерстициально-го нефрита** является *анемия*.

По мере **прогрессирования** заболевания развиваются клинические и лабораторные признаки *хронической почечной недостаточности* (см. гл. «Хроническая почечная недостаточность»).

При выраженном поражении канальцев падает концентрационная способность почек, вода не **реабсорбируется**, развивается «**нефрогенный диабет**» со следующей симптоматикой:

- полиурия, жажда;
- мышечная слабость;
- глюкозурия;
- гиперкальциурия;
- повышение экскреции натрия с мочой;
- гипокалиемия, гипонатриемия;
- артериальная гипотензия.

При биопсии почек выявляются лимфоидная и **макрофагальная** инфильтрация межуточной ткани почек, локализующаяся вокруг сосудов и клубочков; дистрофия и атрофия эпителия канальцев; пролиферация эндотелия почечных сосудов, утолщение их стенок; развитие **рубцово-фиброзного** склероза в **тубулоинтерстициальной** ткани, **рыхловолокнистого** склероза и гиалиноза клубочков.

У 30% больных хронический **интерстициальный** нефрит осложняется **пиелонефритом**, что проявляется лихорадкой, дизурией, лейкоцитурией, выраженной интоксикацией.

Присоединение пиелонефрита к хроническому **интерстициальному** нефриту резко ухудшает его клиническое течение и может быстро привести к тяжелой почечной недостаточности.

РАДИАЦИОННАЯ НЕФРОПАТИЯ

Радиационная нефропатия (радиационный Интерстициальный нефрит) развивается вследствие непреднамеренного облучения почек во время лучевой терапии какого-либо злокачественного новообразования. Радиационная нефропатия развивается в течение 6–12 месяцев после облучения, иногда розже. Заболевание проявляется протеинурией, артериальной гипертензией, отеками, постепенным развитием хронической почечной недостаточности. В целом клиническая и лабораторная симптоматика радиационной нефропатии соответствует вышеописанной симптоматике хронического **интерстициального нефрита**. Характерно прогрессирующее уменьшение размеров почек, что доказывается с помощью ультразвукового метода исследования. В пункционном биоптате почечной ткани выявляются распространенный склероз клубочков, атрофия канальцев, фибриноидный некроз артерийол.

БАЛКАНСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Балканская нефропатия — эндемический хронический Интерстициальный нефрит неизвестной этиологии, развивающийся в определенных географических регионах Румынии, Болгарии, Югославии. Обычно заболевание развивается у людей, проживающих более 20 лет в эндемичном районе. В возрасте 40–60 лет появляется **протеинурия**, и постепенно начинает развиваться клиническая картина ХПН.

В биоптате почки определяются признаки хронического **интерстициального** воспаления и склероза.

АНАЛГЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Аналгетическая нефропатия — хроническое заболевание, развивающееся после продолжительного употребления больших доз **аналгетиков** и характеризующееся папиллярным некрозом (некрозом сосочков почек) и хроническим **интерстициальным нефритом**. Заболевание описано Spuhler и Zollinger в 1953 г. в Швейцарии.

Этиология

Аналгетическая нефропатия, как правило, связана с длительным злоупотреблением патентованными комбинированными **аналгетиками**, которые можно приобрести без рецепта. Обычно речь идет о препаратах, содержащих аспирин, фенацетин, парацетамол, иногда в комбинированных препаратах содержатся **аналгин**, антипирин, кофеин. Наиболее важными препаратами в отношении развития **аналгетической** нефропатии являются аспирин, парацетамол, фенацетин. Аналгетическая нефропатия может развиваться также после длительного употребле-

ния нестероидных противовоспалительных средств (**индометацина**, **бруфена**, **напроксена**, **бутадиона** и др.)

Патогенез

Аналгетики накапливаются в **интерстициальной** ткани почек, что далее приводит к развитию тех патогенетических факторов, которые описаны в разделе «патогенез хронического **интерстициального нефрита**». В настоящее время хорошо изучены особенности патогенеза **аналгетической нефропатии**, вызванной злоупотреблением аспирином, фенацетином и его метаболитом — парацетамолом (наиболее часто применяемыми **аналгетиками**). Аспирин и парацетамол вызывают активацию фермента **монооксигеназы**, зависимой от **микросомального цитохрома Р-450**, вследствие чего образуются **цитотоксические** метаболиты. Далее эти метаболиты **ковалентно** связываются с клеточными белками, что приводит к потере клеткой глутатиона — важного компонента **антиоксидантной** защитной системы. Указанные аспекты внутриклеточного действия одинаковы для аспирина и парацетамола и суммируются при одновременном применении двух препаратов.

Кроме того, аспирину присущи также и такие аспекты действия, как разобщение **окислительного фосфорилирования**, подавление включения аминокислот в клеточные белки, уменьшение содержания **2,3-дифосфоглицерида** в эритроцитах. В результате указанных внутриклеточных метаболических нарушений развиваются **цитотоксический** эффект, тканевая ишемия, гипоксия и гибель клеток интерстициальной зоны почек, и создаются условия для **прогрессирования** фиброза.

Патоморфология

Основными **патоморфологическими** изменениями при **аналгетической нефропатии** являются: некроз сосочков почек, хронический **интерстициальный нефрит**, склероз капилляров, **переходно-клеточная карцинома уротелия** (у 8% больных) Хронический **интерстициальный нефрит** проявляется атрофией канальцев, **интерстициальным фиброзом**, **круглоклеточными** инфильтратами в **интерстиции**, склерозом и гиалинозом гломерул. Предполагают, что причиной развития опухолей, происходящих из уротелия, являются метаболиты фенацетина. Опухоли, исходящие из уротелия, обладают высокой степенью злокачественности.

Клиническая картина

Аналгетическая нефропатия развивается чаще у женщин (соотношение женщин и мужчин, страдающих этой патологией, составляет 6—7:1), обычно в возрасте 40—60 лет. Длительное время **аналгетическая нефропатия** протекает без клинической симптоматики, и только проведение обычного анализа мочи позволяет обнаружить протеинурию различной степени выраженности, что, собственно, и служит проявлением заболевания.

В последующем могут появиться жалобы на слабость, головные боли, ноющие боли в поясничной **области**, сухость во рту, учащенное моче-

испускание. При объективном исследовании больных обращают на себя внимание бледность и сухость кожи, пастозность лица, артериальная гипертензия (более чем в 60% случаев).

Характерной особенностью аналгетической нефропатии являются повторяющиеся эпизоды острой почечной недостаточности, некроз сосочков почек, постепенно развивается ХПН (см. соответствующие главы). Приблизительно у 20% больных развивается вторичная подагра (обычно при снижении клубочковой фильтрации до величины ниже 60 мл/мин), обусловленная нарушением выделения уратов с мочой. В некоторых случаях образуются камни почек или нефрокальциноз (инфильтрация интерстиция почек кристаллами кальция).

Для аналгетической нефропатии характерно также более раннее и более частое развитие атеросклероза артерий различной локализации и ишемической болезни сердца. Преждевременное развитие атеросклероза объясняется прооксидантным эффектом фенаcetина в отношении липопротеинов низкой плотности, а также гиперлипидемией, наблюдающейся часто при ХПН. Способствует развитию атеросклероза также артериальная гипертензия.

Следует отметить, что аналгетическая нефропатия является частью (проявлением) так называемого аналгетического синдрома. Поэтому, кроме симптоматики нефропатии наблюдаются обычно и внепочечные проявления аналгетического синдрома (желудочно-кишечные проявления в виде диспепсии, язвы желудка; развитие рецидивирующего панкреатита; нарушение показателей функции печени; гематологические проявления — гемолитическая анемия, иногда рефрактерная сидеробластная или мегалобластная анемия; нервно-психические нарушения — головные боли, психоз, деменция; пигментация кожи).

Для больных, страдающих аналгетической нефропатией, характерны также преждевременное старение, ранняя седина

Лабораторные данные

Аналогичны описанному в гл. «Хронический интерстициальный нефрит».

Инструментальные исследования

Выделительная пиелография позволяет диагностировать папиллярный некроз (рентгеновская симптоматика аналогична описанной в гл. «Хронический интерстициальный нефрит»). При развитии нефрокальциноза хорошо видны отложения кальция в интерстициальной зоне почек.

УЗИ почек информативно при развитии терминальной стадии ХПН, определяют маленькие размеры почек, кальцификация сосочков, мелкие внутривпочечные кисты.

Пункционная биопсия — в биоптате почки картина хронического интерстициального нефрита.

Диагноз

Аналгетическая нефропатия диагностируется на основании следующих критериев:

1. Наличие в анамнезе значительного злоупотребления **аналгетиками** — т.е. употребление суммарного количества не менее 2 кг аспирина или фенаcetина в форме комбинированных **аналгетических** препаратов. Эта суммарная доза достигается ежедневным приемом пяти таблеток в течение 3 лет или одной таблетки в течение 15 лет. Многие больные принимают значительно большее количество препаратов.
2. **Протеинурия**, снижение концентрационной функции почек (низкая плотность мочи, **гипоизостенурия** в пробе по Зимницкому), не связанные ни с какими другими причинами, кроме злоупотребления **аналгетиками**.
3. Эпизоды папиллярного некроза и рецидивы ОПН.
4. Прогрессирующая ХПН.
5. Патоморфологическая картина хронического **интерстициального нефрита** в пункционном биоптате **почек**.

Течение и прогноз

Nanra (1994) описывает течение и прогноз **аналгетической нефропатии** следующим образом:

- 10% больных ко времени выявления заболевания уже имеют тяжелую ХПН и нуждаются в гемодиализе в ближайшие 6 лет;
- у 20% больных при правильной лечебной тактике может наступить некоторое улучшение;
- 50% больных при правильной терапии остаются в стабильном состоянии;
- у 20% больных состояние продолжает прогрессивно ухудшаться.

Общая 5-летняя выживаемость больных составляет около 70–75%. Наиболее частыми причинами смерти являются уремия, инсульт, ишемическая болезнь сердца, септицемия, **переходно-клеточная карцинома** из уротелия.

Программа обследования

1. Общий анализ крови и мочи.
2. Проба по Зимницкому и Нечипоренко.
3. Определение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции (проба Реберга-Тареева).
4. Биохимический анализ крови: содержание общего белка, белковых фракций, билирубина, **аминотрансфераз**, мочевины, **креатинина**, натрия, калия, кальция, хлоридов, глюкозы, **серомукоида**, фибрина, гаптоглобина, мочевой кислоты.
5. Ультразвуковое сканирование почек.
6. Выделительная пиелография (при отсутствии противопоказаний).
7. Исследование мочи на **бактериурию**.
8. Биопсия почек (для окончательной верификации диагноза).

ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

Хронический пиелонефрит (ХП) — хронический неспецифический инфекционно-воспалительный процесс с преимущественным и первоначальным поражением **интерстициальной** ткани, чашечно-лоханочной системы и канальцев почек с последующим вовлечением клубочков и сосудов почек.

Заболеваемость хроническим пиелонефритом составляет от 1 до 3—4 случаев на 1000 населения.

Как острым, так и хроническим пиелонефритом чаще болеют женщины.

Заболевание нередко начинается в детском возрасте (с одинаковой частотой у девочек и **мальчиков**), в дальнейшем частота хронического пиелонефрита у женщин значительно возрастает. По сравнению с мужчинами причиной большей частоты хронического пиелонефрита у женщин являются:

- особенности анатомического строения уретры (она более широкая и короткая, что облегчает проникновение инфекции в **мочевыводящие** пути), расположение уретры вблизи влагалища;
- дефлорация и нередко сопутствующие ей **травматизация** и инфицирование уретры;
- вульвовагинит (при этом возможно инфицирование **мочевыводящих** путей);
- беременность, при которой развиваются следующие предрасполагающие обстоятельства:
 - **сдавление мочевыводящих** путей увеличенной маткой;
 - расширение и гипотоническая **дискинезия** мочеточников и лоханок, что обусловлено возрастанием содержания в крови эстрогенов, блокирующих α -рецепторы мочеточников, а также прогестерона, стимулирующего β -рецепторы мочеточников, что приводит к их гипотонии;
 - в моче беременных интенсивность роста бактерий в 2 раза больше, чем в моче небеременных женщин, возможно, в силу какого-то гипотетического фактора, угнетающего рост микроорганизмов;
- ранний послеродовый период (предрасполагает к проникновению инфекции в **мочевыводящие** пути);
- применение гормональных контрацептивных средств (может способствовать развитию **дискинезии** мочевыводящих путей и тем самым предрасполагать к развитию хронического пиелонефрита).

В пожилом возрасте, особенно после 70 лет, ХП встречается чаще у мужчин, чем у женщин (в связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и затруднением мочеиспускания).

Этиология

Основной этиологический фактор — проникновение инфекции в мочевыводящие пути, чашечно-лоханочную систему, **интерстициаль-**

ную ткань почек. Хронический пиелонефрит и его обострения вызываются различными видами инфекции.

- / . *Грамотрицательная флора* играет в настоящее время ведущую роль в развитии пиелонефрита, среди представителей грамотрицательной флоры наибольшее значение имеют следующие возбудители:
 1. *Кишечная палочка (Escherichia coli)*, по данным разных исследователей (Г. П. Шульцев, О. Л. Тиктинский и др.), является причиной заболевания у 34–35% больных.
 2. *Группа микробов протей (Proteus mirabilis, Proteus species, Proteus rettgeri, Proteus morgani, Proteus vulgaris)* вызывает развитие пиелонефрита у 14–26% больных (О. Л. Тиктинский, 1984). В эру антибиотиков значительно возросла роль протей в возникновении пиелонефрита, что обусловлено очень низкой его чувствительностью к антибиотикам. Протей обладает высокой скоростью передвижения и выраженной адгезией к поверхности эпителия мочевыводящих путей. Для него характерна также способность расщеплять мочевины мочи с образованием аммиака, который захватывает ионы водорода, создает щелочную реакцию мочи и повышает риск камнеобразования. Часто микробы группы протей наблюдаются при калькулезных пиелонефритах. В настоящее время сформировалась точка зрения, что одной из причин образования камней в почках и рецидива нефролитиаза после операции является инфицирование мочевыводящих путей протеями.
 3. *Синегнойная палочка (Pseudomonas aeruginosa)* может быть причиной хронического пиелонефрита у 4–12% больных. Достаточно большая частота этого возбудителя в мочевыводящих путях обусловлена «госпитализмом». Как указывает О. Л. Тиктинский (1984), «синегнойная палочка не покидает перевязочных урологических клиник и отделений, живет на стенах палат, на инструментах». Как и протей, синегнойная палочка наиболее часто обнаруживается при калькулезных пиелонефритах и считается одной из наиболее частых причин рецидивов камнеобразования. Штаммы синегнойной палочки высокорезистентны к антибактериальным препаратам и обуславливают длительное и упорное течение обострения хронического пиелонефрита.
 4. *Другие виды грамотрицательной флоры.* Энтерококк вызывает развитие хронического пиелонефрита у 6% больных (по некоторым данным у 17%), энтеробактер (*Enterobacter sp.*) — у 0.7–7%. В некоторых случаях возбудителем хронического пиелонефрита может быть *Serratia*, этот возбудитель живет в урологических клиниках. *Клебсиелла* обнаруживается в моче 3–5% больных при воспалительных заболеваниях почек и мочевых путей.
- // . *Грамположительная флора* в этиологии хронического пиелонефрита в настоящее время имеет более ограниченное значение по сравнению с грамотрицательной.
 1. *Стафилококк* вызывает развитие заболевания у 6–14% больных. По мнению М. Н. Жуковой (1965), стафилококки имеют больший тропизм к почечной паренхиме, чем к полостям почки и могут вызы-

вать упорный воспалительный процесс в межуточном веществе мозгового слоя почки и в ее полостях. Это относится преимущественно к стафилококкам, вырабатывающим пенициллиназу. При такой этиологии хронического пиелонефрита отмечается длительное течение с частыми рецидивами, нередко эти пиелонефриты протекают по типу хронioseпсиса. О таком течении заболевания следует помнить при неясных субфебрилитетах. По данным Bailey (1994), 25% инфекций мочевыводящих путей с клиническими проявлениями вызваны *Staphylococcus saprophyticus*. Определяющим фактором его вирулентности является поверхностный антиген, обуславливающий также высокую способность к колонизации в мочевыводящих путях.

- 2 *Стрептококк* редко вызывает развитие хронического пиелонефрита. Чаще этот возбудитель является причиной заболевания у больных — носителей стрептококка в миндалинах, при хроническом тонзиллите.

III. L-формы бактерий выявляются в моче 8,9% больных пиелонефритами, по данным А. Е. Суходольской и В. Л. Чайковской, и могут быть причиной заболевания. L-формы бактерий — приспособительные формы микроорганизмов в ответ на химиотерапевтические средства. Это безоболочечные формы, недостижимые для антибактериального препарата, но сохраняющие все токсико-аллергические свойства и способные поддерживать воспалительный процесс. При благоприятных условиях они приобретают оболочку, становятся обычными бактериями и вызывают обострение заболевания. L-формы хорошо сохраняются в мозговом слое почки. Выявление L-форм требует специальных методов исследования.

ГУ. Микоплазмы, согласно данным Г. П. Шульцева, являются причиной хронического пиелонефрита у 25% больных и могут вызывать упорное длительное течение и частые рецидивы заболевания. Для выявления микоплазм требуются специальные методики, обычные бактериологические методы не позволяют их обнаружить. Диагностика микоплазменной инфекции помогает обнаружение в крови высоких титров антимикоплазменных антител.

V. Вирусы и грибы причиной хронического пиелонефрита являются очень редко. Острый пиелонефрит вирусного генеза может развиваться после перенесенного гриппа, причем первые дни заболевание почек носит абактериальный характер. Однако на 4–5 день к вирусному поражению почки присоединяется условно-патогенная флора, чаще всего кишечная палочка. Особенностью клиники вирусного гриппозного пиелонефрита является склонность к геморрагическим проявлениям. Косвенно о вирусной природе заболевания можно судить на основании повышения в моче больных уровня термостабильного интерферона (он характерен для вирусного происхождения, в то время как при бактериальном пиелонефрите появляется в моче термолabile интерферон). Вероятно, более часто вирусы вызывают заболевание совместно с бактериальной флорой. Если причиной хронического пиелонефрита являются микоплазма, L-формы бак-

терий, вирусы, то в связи с невозможностью обнаружения их обычными методами врач получает заключение лаборатории о «стерильности» мочи, т.е. об отрицательных результатах посевов. Такие ошибочные заключения могут иметь место в 27.6% случаев хронического пиелонефрита.

VI. Ассоциации возбудителей могут вызывать развитие хронического пиелонефрита у 15% больных. Это могут быть микробные ассоциации (сочетание кишечной палочки с другими микроорганизмами), **бактериально-микоплазменные, вирусно-бактериальные.**

Факторы, предрасполагающие к развитию хронического пиелонефрита:

- перенесенный острый пиелонефрит;
- урологические манипуляции; ретроградная пиелография;
- переохлаждение;
- расстройства **уродинамики**, т.е. нарушения оттока мочи различного генеза (камни, опухоли **мочевыводящих путей**, аденома предстательной железы, стриктуры мочевыводящих путей);
- беременность;
- сахарный диабет;
- хронические инфекции в ЛОР-органах, полости рта;
- генетическая предрасположенность к хроническому пиелонефриту, проявляющаяся большей плотностью рецепторов слизистой оболочки мочевыводящих путей к кишечной палочке и наиболее частой ассоциацией антигенов **локуса А HLA-системы и локуса В (A1B7; A1B17)** с заболеваемостью хроническим пиелонефритом.

Патогенез

Основные патогенетические факторы:

Проникновение инфекции в почку

Инфекция проникает в почку тремя путями:

- гематогенным;
- восходящим или **уриногенным** путем;
- восходящим по стенке мочевых путей.

Раньше считалось, что инфекция может проникать в почку по лимфатическим путям. В настоящее время установлено, что при пиелонефрите по расширенным почечным лимфатическим сосудам происходит выделение инфекции из почки, но не проникновение микроорганизмов в нее. Возбудители пиелонефрита эвакуируются из почки по лимфатическим путям, попадают в общий кровоток, а затем снова поступают в почки (**лимфогематогенный** путь инфицирования почки). При нарушенном **лимфооттоке** из почки происходят задержка и размножение микроорганизмов в почечной паренхиме.

I. Гематогенный путь проникновения инфекции в почку имеет место при локализации первичного воспалительного очага как вне мочевых путей (отит, тонзиллит, синусит, кариозные зубы, бронхит, пневмония, фурункул, остеомиелит, мастит, инфицированная рана

и др.), так и в мочевых путях (цистит, уретрит) или половых органах (простатит, везикулит, орхит, эпидидимит, аднексит, вульвовагинит). Далее инфекция проникает в интерстициальную ткань почки по одному из следующих путей:

- приносящая артериола → клубочек → выносящая артериола → **перитубулярные капилляры** → повреждение капиллярной стенки с проникновением возбудителя в интерстициальную ткань → повреждение стенки канальца с проникновением в его просвет (**бактериурия, лейкоцитурия**) и инфицирование лоханочной мочи с развитием лоханочно-почечного рефлюкса (повторное инфицирование **интерстициальной ткани**);
 - приносящая артериола → клубочек → повреждение **базальной мембраны клубочка** → просвет канальца → **бактериурия** → **интерстициальная ткань**;
 - клубочек → **базальная мембрана клубочка** → **каналец** → **собираательная трубочка** → **лоханка** с развитием в ней воспалительного процесса, **лоханочно-почечных рефлюксов** → **интерстициальная ткань**.
2. *Восходящий или **уриногенный** путь* инфицирования почки по просвету мочеточника из мочевого пузыря возможен при наличии **пузырно-мочеточникового рефлюкса**, а также при **пиелоинтерстициальном рефлюксе**, когда инфекция проникает **уриногенно** из лоханки в паренхиму почки. Кроме того, инфекция из лоханки может проникать в ткань почки через поврежденную **форникальную зону (форникальный рефлюкс)** или по **мочевыводящим канальцам (тубулярный рефлюкс)**.

В момент значительного повышения давления в лоханке почки возбудители заболевания попадают в общий кровоток путем **пиеловенозного и пиелолимфатического рефлюкса**, а затем обратно возвращаются в почку с током крови.

Большое значение в **уриногенном пути** инфицирования почки имеет также способность некоторых бактерий, в частности, кишечной палочки фиксироваться на эпителии **мочевыводящих** путей (феномен адгезии), что затрудняет смывание их нормальным током мочи. Кишечная палочка имеет жгутики и способна подниматься снизу вверх по мочевым путям при наличии рефлюкса.

3. *Восходящий путь проникновения* инфекции по стенке мочевых путей. Между мочевым пузырем и паренхимой почек существует тесная связь благодаря субэпителиальной ткани мочеточника, которая в области ворот почек переходит непосредственно в ее межтубулярную ткань. По этой субэпителиальной ткани инфекция восходящим путем распространяется из нижних отделов мочевых путей в **интерстициальную ткань почек**.

Непосредственное влияние возбудителей на почку

Возбудители пиелонефрита, в частности, кишечная палочка, выделяют активные эндотоксины, оказывающие общее и местное токсич-

ческое действие. Имеет значение и непосредственное внедрение инфекционного агента в ткань почки.

Микроорганизмы, осевшие в сосудистых петлях почечных клубочков, вызывают дегенеративные изменения эндотелия капилляров клубочков с нарушением проницаемости, воспалительный процесс с образованием лейкоцитарных инфильтратов в межуточной ткани, при этом происходят дегенеративные и деструктивные изменения стенок канальцев, проходящих в зоне воспалительной инфильтрации, через которые лейкоциты попадают в просвет канальцев и далее в мочу. При длительном течении воспалительного процесса разрастается соединительная ткань, развитие фиброза со временем приводит к развитию пиелонефритически сморщенной почки.

Вирулентность **грамотрицательной** флоры, в первую очередь кишечной палочки и протей, обусловлена их способностью прилипать к эпителию **мочевыводящих** путей и продвигаться по ним вверх против тока мочи, противодействовать фагоцитозу и выделять эндотоксин (И. А. Борисов, 1997).

Способность к адгезии зависит от **гликопротеидных** ворсинок (фимбрий) бактерий и **Х-адгезина** (нефимбриального фактора адгезии). **Фимбрии** представляют собой отростки, состоящие из повторяющихся белковых молекул. Эти белки выполняют функции **специфических** рецепторов к клеткам **уроэпителия**. Высокой чувствительностью и тропизмом к клеткам мочевого пузыря обладают фимбрии I типа, к клеткам мочеточников и почечных лоханок — **Р-фимбрии**. Функция Х-адгезина заключается в замещении Р-фимбрий при их отсутствии.

Степень вирулентности бактерий во многом зависит также от свойств их К- и О-антигенов. **К-антигены** препятствуют фагоцитозу бактерий, **О-антигены** обуславливают выраженное токсическое влияние и способствуют нарушению функции мочеточников, вызывают развитие их «физиологической» обструкции.

Последнее обстоятельство в свою очередь способствует развитию **уретеро-лоханочного** и далее **лоханочно-почечного** рефлюкса инфицированной мочи, что является важнейшим патогенетическим фактором хронического пиелонефрита.

Нарушение уродинамики и лимфооттока

Все процессы, препятствующие свободному оттоку мочи, способствуют задержке мочи, повышению давления в мочевых путях и развитию хронического пиелонефрита. Основными причинами нарушения оттока мочи являются различные аномалии почек и мочевых путей (пиелонефрит в 7–10 раз чаще возникает у лиц с такими аномалиями, как поликистоз почек, подковообразная почка, удвоение почки), травма и стриктура мочевых путей, камни почек и мочеточника, аденома предстательной железы. У женщин нарушения оттока мочи могут наблюдаться при беременности (сдавление мочеточника увеличенной маткой), при гинекологических заболеваниях, после операций на гениталиях. Нарушение оттока мочи может быть обусловлено сдавлением

мочеточника извне, опухолью, воспалительным инфильтратом, ретроперитонеальным фиброзом (болезнь Ормонди).

При нарушениях оттока мочи повышается гидростатическое давление в чашечно-лоханочной системе и канальцах почки, и развиваются лоханочно-почечные рефлюксы. При повышении давления в лоханке (при переполнении ее мочой) происходит сдавление тонкостенных почечных вен, в свою очередь это приводит к венозному стазу и далее к расстройству крово- и лимфообращения в почке. В конечном итоге развивается венозное полнокровие, возникает отек стромы, повышается внутривнутрипочечное давление, нарушается трофика тканей почек, снижается сопротивляемость ткани почки инфекции.

Таким образом, нарушение оттока мочи с последующим развитием рефлюксов (пузырно-мочеточникового, мочеточниково-лоханочного, лоханочно-почечного) способствует проникновению инфекции в почку, размножению в почечной ткани бактерий.

Следует отметить, что развитию рефлюксов способствуют не только анатомические но и функциональные дисфункции мочевыводящих путей, их дискинезии. Это возможно при нервнорефлекторных взаимодействиях между больной и здоровой почками (при одностороннем процессе), что ведет к спазмам мускулатуры лоханок, мочеточников, сосудов и нарушению уродинамики. Известное значение имеют также привычные задержки мочеиспускания с переполнением мочой лоханок.

Уродискинезии возникают также у женщин в период беременности в связи со значительным увеличением содержания в крови эстрогенов и прогестерона. Прогестерон усиливает активность β -адренорецепторов, что ведет к гипотонии верхних мочевых путей, эстрадиол же снижает активность α -адренорецепторов и также ведет к гипотонии мочевыводящих путей.

Роль иммунных механизмов в развитии хронического пиелонефрита

В настоящее время имеется ряд доказательств роли иммунных механизмов в патогенезе хронического пиелонефрита:

- связь развития хронического пиелонефрита с носительством антигенов локуса A1, A3 системы HLA-антигенов, которая, как известно, тесно взаимодействует с иммунной системой;
- у 86% больных с морфологически подтвержденным пиелонефритом и у 100% больных в активной фазе обнаруживаются бактерии, покрытые антителами к ним;
- антигенная общность кишечной палочки и белков почки, это создает условия для развития аутоиммунных реакций;
- обнаружена способность кишечной палочки экспрессировать специфические рецепторы, которые в свою очередь определяют уровень воспалительного ответа;
- наличие антител к Р-фимбриям кишечной палочки в крови больных.

Хронический пиелонефрит — заболевание с генетической предрасположенностью. Генетический дефект проявляется большей плотностью рецепторов слизистой оболочки мочевыводящих путей к микробному агенту — возбудителю пиелонефрита (чаще всего к кишечной палочке), а также наличием типов **HLA-антигенов** локуса А, предрасполагающих к развитию хронического пиелонефрита.

В условиях генетической предрасположенности при наличии нарушений **уродинамики, рефлюксов** и мочевой инфекции развиваются застой мочи и проникновение в почечную ткань как инфекционного агента, так и иммунных комплексов, содержащих антитела к нему. Под влиянием поступления в почечную ткань инфекционного агента и иммунных комплексов развивается хронический пиелонефрит как иммунное воспаление почечной ткани, формируется воспалительный инфильтрат, клетки которого продуцируют провоспалительные цито-

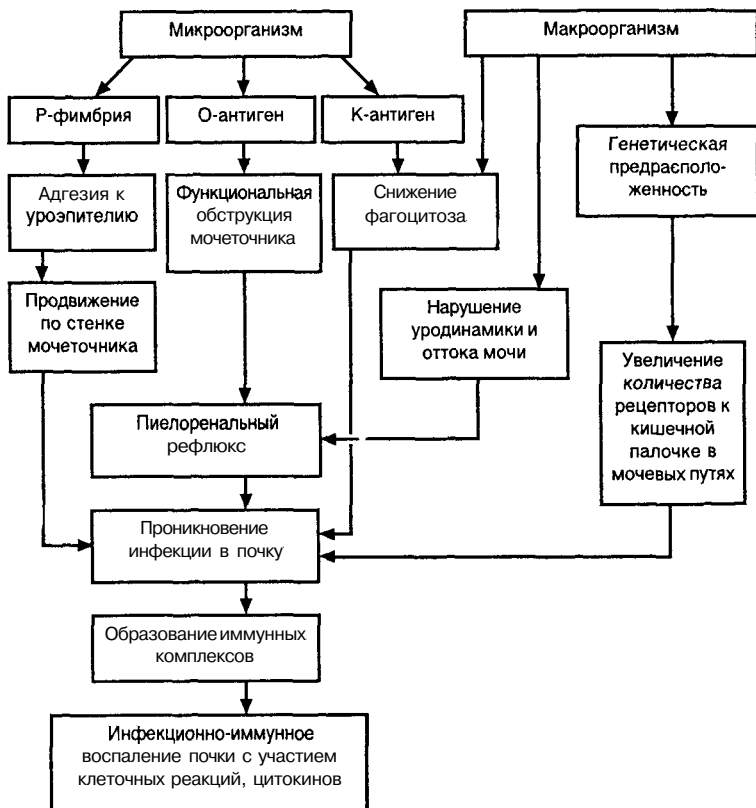


Рис 86. Патогенез хронического пиелонефрита
(И.А.Борисов, 1997. с изм.).

кины, что способствует развитию хронического воспаления в **тубуло-интерстициальной** зоне и чашечно-лоханочной системе.

Схема патогенеза хронического пиелонефрита представлена на рис. 86.

Патоморфология

При ХП воспалительный процесс вначале захватывает почку сегментарно, более или менее обширными участками, в верхнем или нижнем полюсе почки.

При далеко зашедшем процессе деформируется вся почка, хронический пиелонефрит заканчивается ее сморщиванием. Последовательность поражения структур почки при хроническом пиелонефрите следующая:

- Канальцы (эпителиальные клетки).
- Сосуды интерстиция (кровеносные, лимфатические).
- Нервы интерстиция.
- Клубочки.

Различают 4 стадии *патоморфологических изменений при ХП*:

1. Клубочки хорошо сохранены, равномерная атрофия канальцев, диффузная воспалительная инфильтрация соединительной ткани.
2. Некоторые клубочки **гиалинизированы**, наблюдаются большая атрофия и фиброз канальцев, уменьшение воспалительной инфильтрации.
3. Гибель и гиалинизация многих клубочков, канальцы выполнены белковой массой, запустевание сосудов интерстиция.
4. Картина сморщенной почки, выраженный ее фиброз, замещение канальцев соединительной тканью.

Классификация

Классификация хронического пиелонефрита (Н. А. Лопаткин и соавт., 1992).

- I. По возникновению (происхождению):
 - пиелонефрит первичный (не связанный с предшествующим урологическим заболеванием);
 - пиелонефрит вторичный (на почве поражения **мочевыводящих** путей урологического характера).
- II. По локализации воспалительного процесса:
 - пиелонефрит односторонний (справа, слева);
 - пиелонефрит двусторонний;
 - пиелонефрит тотальный (поражающий всю почку);
 - пиелонефрит сегментарный (поражающий сегмент или участок почки).
- III. Фаза заболевания:
 - фаза обострения;
 - фаза ремиссии.
- IV. Активность воспалительного процесса:
 1. Фаза активного воспалительного процесса.
 - **лейкоцитурия** — 25 000 и более лейкоцитов в 1 мл мочи;

- бактериурия — 100 000 и более микробных тел в 1 мл мочи;
 - активные лейкоциты (30% и более) в моче у всех больных;
 - клетки Штернгеймера-Мальбина в моче у 25–50% больных;
 - титр антибактериальных антител в реакции ПГА повышен у 60–70% больных;
 - СОЭ свыше 12 мм/ч у 50–70% больных;
 - повышение в крови количества средних молекул в 2–3 раза.
2. Фаза латентного воспалительного процесса:
- лейкоцитурия — до 2500 лейкоцитов в 1 мл мочи;
 - бактериурия отсутствует либо не превышает 10 000 микробных тел в 1 мл мочи;
 - активные лейкоциты мочи (15–30%) у 50–70% больных;
 - клетки Штернгеймера-Мальбина отсутствуют (исключение составляют больные со сниженной концентрационной способностью почек);
 - титр антибактериальных антител в реакции ПГА нормальный (исключение составляют больные, у которых обострение заболевания было менее 1,5 мес. назад);
 - СОЭ не выше 12 мм/ч;
 - повышение в крови количества средних молекул в 1,5–2 раза.
3. Фаза ремиссии.
- лейкоцитурия отсутствует;
 - бактериурия отсутствует;
 - активные лейкоциты отсутствуют;
 - клетки Штернгеймера-Мальбина отсутствуют;
 - титр антибактериальных антител в реакции ПГА нормальный;
 - СОЭ — менее 12 мм/ч;
 - уровень средних молекул в пределах нормы.
- V. Клинические формы:
1. Гипертоническая.
 2. Нефротическая (редко).
 3. Септическая.
 4. Гематурическая
 5. Анемическая.
 6. Латентная (малосимптомная).
 7. Рецидивирующая.
- VI. Степень хронической почечной недостаточности.

Клиническая картина

Жалобы больных можно подразделить на две группы: общие и специфические. К общим относятся: слабость, снижение работоспособности, плохой сон, снижение аппетита, головные боли.

Специфические жалобы позволяют предположить наличие хронического пиелонефрита:

- боли в поясничной области (нередко односторонние) ноющего характера, иногда довольно интенсивные (болевая форма), могут иррадиировать в нижние отделы живота, половые органы, бедро;

- **дизурические** явления (болезненное учащенное мочеиспускание, что обусловлено сопутствующим циститом);
- выделение мутной мочи, иногда с неприятным запахом, дающей при стоянии мутный осадок (нередко **гнойный**);
- познабливание при выраженном обострении, иногда скоропреходящие подъемы температуры тела до 38,5–39° С с нормализацией к утру.

При *осмотре* обращают на себя внимание следующие симптомы:

- бледность кожи и видимых слизистых оболочек;
- похудание (не всегда);
- пастозность лица; для хронического пиелонефрита не характерны выраженные отеки;
- болезненность при ощупывании или поколачивании поясничной области (нередко односторонняя);
- симптом **А. П. Тофило** (1988) — в положении на спине больной сгибает ногу в тазобедренном суставе и прижимает бедро к животу, при наличии пиелонефрита усиливается боль в поясничной области, особенно если при этом глубоко **вдохнуть**.

Исследование внутренних органов выявляет артериальную гипертензию (она менее стабильна, чем при хроническом гломерулонефрите), увеличение левой границы сердца, приглушенность тонов сердца, негромкий систолический шум на верхушке сердца, могут наблюдаться изменения функциональной способности печени, снижение секреторной функции желудка.

Характерны выраженные неврастенические и психастенические изменения личности больного.

При **прогрессировании** хронического пиелонефрита постепенно развивается ХПН (клиническая картина описана в гл. «Хроническая почечная недостаточность»).

Первыми проявлениями недостаточности функции почек являются: **полиурия, никтурия**, сухость во рту, жажда, снижение плотности мочи.

Для ХПН, обусловленной пиелонефритом, характерно большее снижение функции почек в период обострений (при повышении температуры, пиурии, увеличении процента активных лейкоцитов) и **не** которое восстановление функции почек (иногда даже с повышением относительной плотности мочи и улучшением биохимических показателей) при стихании воспалительного процесса под влиянием лечения.

Таким образом, ХПН при хроническом пиелонефрите может иметь рецидивирующий характер в связи с воспалением **интерстиция**, чем она отличается от хронического **гломерулонефрита**.

При очень резком обострении пиелонефрита возможно даже появление ОПН, которую удастся купировать, оборвав обострение воспалительного процесса.

Хронический пиелонефрит у беременных женщин и при сахарном Диабете может протекать очень тяжело — с папиллярными некрозами. В этих случаях появляются озноб, высокая температура (до 39–40 °С),

лейкоцитоз, общее тяжелое состояние, резкие боли в пояснице и в низу живота, выраженная пиурия и нередко макрогематурия. Эти явления связаны с некрозом сосочков пирамид почек, их отторжением и общей интоксикацией.

В практическом отношении целесообразно выделять *клинические формы* хронического пиелонефрита. Знание этих форм облегчает диагностику этого заболевания.

Латентная форма характеризуется скудной клинической симптоматикой. Больных могут беспокоить немотивированная слабость, познабливания, некоторые пациенты отмечают **никтурию**, неинтенсивные боли в поясничной области, которые нередко объясняют остеохондрозом поясничного отдела позвоночника. Такая неопределенная симптоматика порой уводит от правильного диагноза. Необходимо часто производить общий анализ мочи, пробу по Нечипоренко, исследование мочи на **бактериурию**. Удастся обнаружить **лейкоцитурию** (иногда только после преднизолоновой пробы), **бактернурию**. Помогает диагностика УЗИ почек (выявление признаков пиелонефрита, они изложены в разделе «Инструментальные исследования»).

Рецидивирующая форма характеризуется чередованием периодов обострений и ремиссий. В периоде обострения клиническая симптоматика отчетливая, присутствуют изложенные ранее клинические симптомы и лабораторные данные. Иногда клиническая симптоматика в периоде обострения трудно отличима от острого пиелонефрита, данные анамнеза позволяют предположить хронический пиелонефрит. Выраженное обострение может осложниться папиллярным некрозом. В периоде обострения усугубляется тяжесть **ХПН**. После купирования обострения наступает фаза ремиссии, **клинико-лабораторные** проявления болезни постепенно затихают.

Гипертензивная форма характеризуется тем, что на первый план в клинической картине выступает синдром артериальной гипертензии. Мочевой синдром при этом выражен незначительно и порой непостоянно. При наличии у больного артериальной гипертензии всегда необходимо исключать хронический пиелонефрит как ее причину.

Анемическая форма характеризуется доминированием в клинике анемии, обусловленной нарушением продукции **эритропоэтина** и влиянием интоксикации. Чаще выраженная анемия наблюдается при развитии **ХПН**. Изменения в моче могут оказаться незначительными и непостоянными. Терапевт должен у любого больного проверять содержание в крови креатина, чтобы своевременно диагностировать **ХПН** и провести обследование для исключения хронического пиелонефрита.

Септическая форма развивается в периоде очень выраженного обострения **ХП**, сопровождается высокой температурой тела, потрясающими ознобами, тяжелой интоксикацией, гиперлейкоцитозом, нередко бактериемией. Распознается эта форма обычно легко, потому что, как правило, имеется яркая **клинико-лабораторная** симптоматика обострения **ХП**.

Гематурическая форма **ХП** — редкая форма, в клинической картине на первый план выступает макрогематурия. В этой ситуации **необходи-**

мы очень тщательное обследование больного и исключение всех возможных причин гематурии: туберкулеза и злокачественной опухоли почки, мочевого пузыря, мочекаменной болезни, геморрагических диатезов, выраженного нефроптоза. Только после исключения всех возможных причин гематурии и IgA-нефропатии и констатации диагностических критериев хронического пиелонефрита можно сделать заключение о существовании у больного гематурической формы ХП.

Лабораторные данные

1. ОАК: признаки анемии, лейкоцитоз, сдвиг формулы крови влево и токсическая зернистость **нейтрофилов** (при выраженном обострении), увеличение СОЭ.
2. ОАМ: моча мутная, щелочная **реакция**, снижение плотности мочи; умеренная протеинурия, микрогематурия, выраженная лейкоцитурия, возможны **цилиндрурия, бактериурия** (больше 100 000 микробных тел в 1 мл мочи).
3. Проба по **Нечипоренко** (определение содержания лейкоцитов и эритроцитов в 1 мл мочи) — преобладание **лейкоцитурии** над эритроцитурией (в норме количество лейкоцитов в 1 мл не превышает 4 000, эритроцитов — 2 000).
4. Проба по Зимницкому — снижение плотности мочи в течение суток (в норме плотность мочи в течение суток колеблется от 1.01 до 1.025 кг/л).
5. БАК: увеличение содержания **сиаловых кислот**, фибрина, серомукоида, α_2 - и γ -глобулинов, **креатинина** и мочевины (при развитии ХПН), появление СРП.
6. ИИ крови: высокие титры антител к О-А2 антигену кишечной палочки (ведущего возбудителя пиелонефрита); снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов.
7. Определение **электрофоретической** подвижности лизоцима мочи в полиакриламидном геле (А. П. Тофило, 1988). В норме лизоцима в моче нет, он появляется при хроническом гломерулонефрите и хроническом пиелонефрите. Анодное положение лизоцима характерно для хронического пиелонефрита, катодное — для хронического гломерулонефрита. При развитии ХПН дифференциально-диагностические различия утрачиваются.
8. **Преднизолоновый тест** (применяется для выявления скрытой пиурии) заключается в том, что **глюкокортикоиды** провоцируют выделение лейкоцитов с мочой, но из очага инфекции и воспаления выходят и появляются в моче только «активные», «живые» лейкоциты. Поэтому Преднизолоновый тест используется для выявления активного воспалительного процесса в почечной паренхиме при ХП. Утром больной собирает среднюю порцию мочи (контроль). Затем внутривенно вводят 30 мг преднизолона в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Затем трижды с часовым интервалом собирают среднюю порцию мочи для анализа. Исследование проводят также и через 24 ч после введения преднизолона. В каждой порции

определяют количество бактерий, форменных элементов и «активных» лейкоцитов в 1 мл мочи. Тест считается положительным, если хотя бы в одной порции количество лейкоцитов увеличивается вдвое и при этом появляются активные лейкоциты.

9. Исследование мочи по **Штернгеймеру-Мальбину**.

Производится **суправитальная** окраска мочи генцианвиолетом и **сафронином**. При отсутствии инфекции в мочевых путях протоплазма лейкоцитов мочи окрашивается в темно-голубой цвет, ядра — в красный. При наличии хронического пиелонефрита выявляются «бледные» лейкоциты с бледно-голубой протоплазмой и бледно-голубым ядром. Такие лейкоциты бывают 2 видов: лейкоциты первого вида имеют обычные размеры и форму, лейкоциты второго вида увеличиваются в 2–3 раза, становятся округлыми с вакуолями, имеют тенденцию к изменению формы и размеров, ядро многодольчатое, темнее протоплазмы. В протоплазме хорошо видна зернистость, которая находится в состоянии броуновского движения. Эти клетки названы клетками **Штернгеймера-Мальбина**.

Клетки Штернгеймера-Мальбина — это обычные, живые, активные лейкоциты, проникшие в мочу из очага воспаления в почечной ткани. Превращение активных лейкоцитов в клетки Штернгеймера-Мальбина может происходить в различных участках мочевого тракта в силу различных факторов, наиболее важным из которых является изменение осмотических свойств мочи и осмотической стойкости лейкоцитов. Чем ниже осмотическая стойкость лейкоцитов и осмотическое давление мочи, тем больше воды проникает в лейкоцит, тем больше размеры лейкоцита и подвижность в нем гранул. Следовательно, бледно-окрашенные лейкоциты представляют собой **активные сегментоядерные нейтрофилы**, которые содержатся в любом секрете (моче, гное, мокроте), и при сообщении очага активного воспалительного процесса в почке с просветом мочевых путей эти клетки обнаруживаются в моче.

Лейкоциты, окрашенные ярко, не бледно, в темно-голубой цвет, не являются активными и не превращаются в клетки Штернгеймера-Мальбина.

А. Я. Пытель предложил методику, отличную от методики Штернгеймера-Мальбина, позволяющую выявить активные лейкоциты. Суть метода — активные лейкоциты, попавшие из очага воспаления в почке в **мочевыводящие** пути, обязательно превратятся в моче, имеющей низкое осмотическое давление, в клетки Штернгеймера-Мальбина.

К центрифугированному осадку мочи добавляют 1 каплю водно-алкогольной смеси генцианвиолет-сафронина и исследуют под микроскопом. При этом в случае воспалительного процесса и высокого удельного веса мочи все лейкоциты имеют одинаковый размер без подвижности гранул протоплазмы. При этом одни из них не окрашены или бледно-голубые, другие слабо-розовые или красные (это неактивные лейкоциты). Далее к 0.5 мл окрашенно-

го осадка мочи добавляют 0.5 мл дистиллированной воды, смешивают и через 5 минут исследуют под микроскопом. Большинство лейкоцитов, окрашенных в красный цвет, сохраняют свою форму и размеры, а бледно-окрашенные лейкоциты увеличиваются в размерах в 1.5–2 раза, в них четко видно ядро, появляется броуновское движение протоплазмы. Это «активные» лейкоциты, не проявлявшие себя в виду высокого осмотического давления мочи. Следовательно, логично ожидать появления большого количества клеток Штернгеймера-Мельбина у больных с выраженным пиелонефритическим процессом, когда канальцы значительно поражены, моча плохо концентрируется и имеет малое осмотическое давление.

При очень низком осмотическом давлении живые лейкоциты могут разрушаться, обнаружение бледных лейкоцитов в стадии разрушения — тоже признак пиелонефрита.

10. Экспресс-методы выявления бактериурии.

Нитрит-тест. В основе его лежит реакция Гриса-Илосвая, основанная на определении нитритов мочи путем добавления α -нафтиламина и сульфаниловой кислоты. При наличии нитритов в моче в течение нескольких секунд появляется розовое или красное окрашивание. Нормальная моча такой окраски не дает, так как не содержит нитритов. Они появляются в моче при наличии бактериальной флоры. Если тест **положительный**, значит в 1 мл мочи не менее 100 000 микробных тел. Однако метод остается отрицательным (не дает окрашивания) при наличии в моче синегнойной палочки, а также при частом мочеиспускании, когда бактерии не успевают превратить нитраты в нитриты. Поэтому мочу надо инкубировать в течение 1–2 ч в термостате.

ТТХ-тест — под действием дегидрогеназ, образующихся в процессе жизнедеятельности бактерий, **трифенилтетразолий** хлорид восстанавливается в красный **трифенилформазан** в течение 4–10 ч при температуре 37°C. Этот тест положительный с большинством микробов. Интенсивность окраски тем больше, чем больше в моче бактерий.

Инструментальные исследования

1. **Обзорная рентгенография области почек:** уменьшение размеров почки с одной или обеих сторон.
2. **Рентгеноурологическое исследование:**
 - **экскреторная урография** — выявляется снижение тонуса верхних мочевых путей, **уплощенность** и **закругленность** углов форниксов, сужение и **вытянутость** чашечек, позднее — деформация и сближение чашечек, **пиелоренальные рефлюксы**, пиелозктазии, асимметрия размеров почек (О. П. Кузнецова, 1997). Характерны также увеличение **ренально-кортикального** индекса (норма 0.37–0.4) и признак **Хадсона** — уменьшение толщины паренхимы почек на полюсах по сравнению с ее толщиной в средней части.

- *ретроградная пиелография* — определяется деформация чашечно-лоханочной системы, возможно выявление врожденных аномалий почек;
 - *почечная ангиография* — выполняется в сложных дифференциально-диагностических ситуациях, выявляются уменьшение просвета почечной артерии, снижение периферического кровоснабжения почек, облитерация мелких сосудов коркового вещества.
3. *Хромоцистоскопия*: нарушение выделительной функции почек с обеих или с одной стороны.
 4. *Радиоизотопная ренография*: снижение секреторно-экскреторной функции почек с обеих или с одной стороны.
 5. *Радиоизотопное сканирование почек*: асимметрия размеров почек, диффузный характер изменений.
 6. *Ультразвуковое исследование почек*: асимметрия размеров почек, расширение и деформация чашечно-лоханочной системы, диффузная акустическая неоднородность почечной паренхимы, уплотнение сосочков почек, тени в лоханках (песок, мелкие камни, склероз сосочков), неровности контура почек, иногда уменьшение толщины паренхимы.

Диагноз

Диагностика ХП в типичных случаях больших трудностей не составляет. Диагноз основывается на следующих *диагностических критериях*.

1. **Патогномоничные** клинические признаки: дизурия, **полиурия**, повышение температуры тела, ознобы, боли в поясничной области.
2. Диагностически значимая **бактериурия** (больше 100 000 микробных тел в 1 мл мочи).
3. Изменение осадка мочи (лейкоцитурия, микрогематурия, преобладание лейкоцитурии над микрогематурией, в пробе по Нечипоренко количество лейкоцитов в 1 мл мочи больше 4000).
4. Патогномоничные рентгенологические признаки (выделительная пиелография): деформация чашечно-лоханочной системы, **пиелэктазии**, увеличение **ренально-кортикального** индекса, уменьшение толщины паренхимы на полюсах.
5. Ультразвуковые признаки: асимметрия размеров почек, расширение и деформация чашечно-лоханочной системы, акустическая неоднородность почечной паренхимы, неровность контура почек.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ХП, хронического гломерулонефрита, туберкулеза почек см. в гл. «Хронический гломерулонефрит».

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, кала.
2. Анализ мочи по Зимницкому, Нечипоренко.
3. Определение бактериурии — качественная проба с **трифенилтетразолия** хлоридом или нитрит-тест, подсчет количества бактерий в 1 мл мочи.

4. Исследование мочи на стерильность и определение чувствительности флоры мочи к антибиотикам.
5. Исследование мочи на БК.
6. БАК: определение содержания мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз, альдолазы, общего белка и белковых фракций, сиаловых кислот, фибрина, серомукоида, СРП.
7. Обзорная рентгенография области почек.
8. Хромоцистоскопия.
9. Выделительная пиелография, при недостаточной информативности — ретроградная пиелография.
10. Радиоизотопная **ренография** и сканирование почек.
11. Ультразвуковое сканирование почек.
12. ЭКГ.
13. Исследование глазного дна.
14. Проба Реберга-Тареева — исследование **клубочковой** фильтрации и канальцевой реабсорбции по эндогенному **креатинину**.

Пример формулировки диагноза

Хронический двусторонний пиелонефрит, рецидивирующий, фаза обострения, хроническая почечная недостаточность, **интермиттирующая** стадия, артериальная **гипертензия**.

АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК

АМИЛОИДОЗ почек — отложение во всех структурных элементах почечной ткани (клубочках, канальцах, интерстиции, сосудах) специфического нерастворимого фибриллярного белка — амилоида, что приводит к нарушению функции почек и развитию ХПН.

Как правило, наряду с почками при амилоидозе поражаются и другие органы и системы.

Амилоид состоит из 2 основных компонентов:

- фибриллярного (F-компонент) — белка, образующего фибриллы;
- нефибриллярного плазменного (Р-компонент) — α -гликопротеина с молекулярной массой около 180–220 килодальтон. Р-компонент обеспечивает положительную реакцию амилоида с реактивом Шиффа (PAS-реакцию).

Фибриллярный и нефибриллярный компоненты амилоида обладают антигенными свойствами, они вступают в соединение с хондроитинсульфатами ткани, затем к образовавшемуся комплексу присоединяются «гематогенные добавки»: альбумины, глобулины, фибрин, циркулирующие иммунные комплексы.

Амилоид располагается в тканях внеклеточно. Инфракрасная спектроскопия и рентгеновская кристаллография позволили установить, что фибриллы амилоида образуют типичную уникальную β -складчатую листовидную структуру. Р-компонент под электронным микроскопом выглядит как палочка, а в поперечном разрезе как пятиугольная структура, каждый пятиугольник составлен из пяти шаровидных субъединиц.

Классификация

Существуют следующие классификации амилоидоза:

- биохимическая;
- классификация в зависимости от распространенности патологического процесса с выделением системного и локального амилоидоза;
- этиологическая.

Общепринято классифицировать амилоидоз в зависимости от биохимической природы фибриллярного компонента амилоида.

Биохимическая классификация представлена в табл. 87. В первой графе классификации «белок амилоида» в использованной аббревиатуре буква А означает «амилоид», а последующие буквы — сокращенное обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида

Наряду с биохимической классификацией существует этиологическая классификация амилоидоза (табл. 88) и классификация в зависимости от распространенности поражений (табл. 89).

Этиология

В зависимости от этиологии различают амилоидоз как самостоятельное заболевание (первичный или идиопатический и наследственный амилоидоз) и как осложнение других заболеваний.

Табл. 87. Биохимическая классификация амилоидоза (цит.: Sipe, Cohen, 1998, с изм.)

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клинические синдромы
AA (amyloid associated)	apo SAA (aposerum associated amyloid) — острофазный белок, специфический компонент липопротеинов высокой плотности	Вторичный (реактивный) амилоидоз Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь) Синдром Майкла-Уэльса
AL (amyloid light)	Igλ, Igκ (легкие цепи λ, κ иммуноглобулинов)	Идиопатический (первичный) Множественная миелома Солитарная миелома
AH (amyloid heavy)	γ-Тяжелые цепи иммуноглобулинов	Макроглобулинемия
Aβ ₂ M	β ₂ -Микроглобулин	Хроническая гемодиализная артропатия
Aβ	β-Протеин	Болезнь Альцгеймера Синдром Дауна Наследственная церебральная ангиопатия с кровоточивостью (голландский тип)
APrP ^{Sc}	Прионовый белок (PrP)	Болезнь Крейцфельда-Якоба
AIAAPP	Islet amyloid polypeptide (островковый амилоидный полипептид или амилин)	Сахарный диабет II типа Инсулинома
AANF	Предсердный натрийуретический фактор (atrial natriuretic factor)	Старческий кардиальный амилоидоз
ATTR	Транстиретин Мутантный ³⁰ Met→Val ¹¹¹ Met→Ley	Семейная амилоидная полинейропатия Семейная амилоидная кардиопатия
AGel	Немутантный транстиретин Гелсолин (gelsolin) 187 ⁽¹⁵⁾ Asp	Системный сенильный амилоидоз
AApoA1	Аполипопротеин A1 ²⁶ Arg	Семейная амилоидная полинейропатия с гепатоспленомегалией
ACys	Cystatin C (цистатин C)	Наследственная церебральная ангиопатия с кровоточивостью (исландский тип)
AFibA	Фибриноген Aα	Наследственная амилоидная нефропатия
ALys	Лизоцим (Lysozyme)	Наследственная амилоидная нефропатия
A-АПУД	Продукт жизнедеятельности апудоцитов	Амилоидоз в АПУД- в опухолях АПУД-СИ

Табл. 88. Этиологическая классификация амилоидоза

Первичный (идиопатический)	Наследственный	Приобретенный
Биохимические формы и клинические синдромы		
Клинические типы	Средиземноморская лихорадка или периодическая болезнь (AA)	Множественная и солитарная миелома (AL)
• системный		Макроглобулинемия (АН)
• кардиопатический	Синдром Майкла-Уэlsa (AA)	Хроническая гемодиализная артропатия (A β_2 M)
• нейропатический	Синдром Дауна (A β)	Болезнь Альцгеймера (A β)
• нефропатический	Семейная амилоидная кардиопатия (ATTR, мутантный транстиретин)	Болезнь Крейцфельда-Якоба (APrP ^{Sc})
• энтеропатический	Семейная амилоидная полинейропатия (ATTR, мутантный транстиретин)	APUD-амилоидоз
• гепатопатический	Семейная амилоидная нейропатия (AGel, финский тип)	Сахарный диабет II типа, инсулинома (AIAPP)
	Наследственная церебральная ангиопатия с кровоточивостью (голландский тип) (A β)	Старческий кардиальный амилоидоз (AANF)
	Наследственная церебральная ангиопатия с кровоточивостью (исландский тип) (A Cys)	Системный старческий амилоидоз (ATTR, немутантный транстиретин)
	Наследственная амилоидная нефропатия (A Lys)	Туберкулез
	Семейная амилоидная полинейропатия с гепатоспленомегалией (A ApoA1)	Ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, псориатический артрит, ювенильный ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, лимфомы, хронические гнойные воспалительные процессы, остеомиелит (AA)
	Наследственная амилоидная нефропатия (A FibA)	

Табл. 89. Биохимические формы амилоидоза при различной распространенности патологического процесса

Системный амилоидоз	Локальный амилоидоз
AA, AL, ATTR, A β_2 M (диализный), A ApoA-1, A Gel, A FibA, A Lys, АН	AANF, AIAPP, A β , APrP ^{Sc} , APUD-амилоидоз

Первичный (идиопатический) амилоидоз

Первичный (идиопатический) амилоидоз является системным амилоидозом, причина его неизвестна. Первичный амилоидоз является **AL-амилоидозом**. К **AL-амилоидозу** относится также и вторичный амилоидоз, возникающий при миеломной болезни. Предшественниками **AL-амилоида** служат легкие цепи **моноклонального** иммуноглобулина, чаще λ -, реже κ -типов. Наиболее частыми подгруппами легких цепей в **AL-амилоиде** являются λVI и κI , очень редко встречающиеся в нормальных иммуноглобулинах, в связи с чем именно эти подгруппы легких цепей считаются **амилогенными**. Предполагается, что при **AL-амилоидозе** в костном мозге имеется аномальный клон плазматических клеток или **В-лимфоцитов**, который продуцирует эти **амилогенные** легкие цепи иммуноглобулинов. Возможна утрата способности этого патологического клона к **апоптозу** (запрограммированной клеточной смерти). Синтез амилоидных фибрилл из легких цепей иммуноглобулинов осуществляют макрофаги, плазматические и **миеломные** клетки. Основными органами-мишенями при **AL-амилоидозе** являются сердце, язык, желудочно-кишечный тракт, нервная система, кожа, почки.

Наследственно-семейный амилоидоз

Наследственно-семейный амилоидоз наследуется по **аутосомно-доминантному** типу, за исключением лишь семейной средиземноморской лихорадки, которая наследуется **аутосомно-рецессивно**.

При наследственно-семейном амилоидозе в патологический процесс вовлекается преимущественно нервная система, развивается амилоидная **полинейропатия**, описаны различные ее формы в зависимости от регионов проживания семей (португальская, японская, шведская, финляндская, итальянская и др.). Наследственно-семейный амилоидоз различается по своим клиническим проявлениям и типам амилоида (**ATTR**, **AGel**, **AApoA1**, **AFibA**, **ACys**, **ALys**).

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь)

При этом заболевании амилоид относится к **AA-типу** (об этом типе амилоида см. далее). Различают два подтипа заболевания. I подтип характеризуется нерегулярной лихорадкой, болями в **животе**, грудной клетке, суставах, и эти симптомы предшествуют развитию амилоидоза почек. При II подтипе заболевания амилоидоз почек является первым и манифестирующим проявлением болезни.

ATTR-амилоидоз

Сывороточным белком-предшественником **ATTR-амилоида** является **преальбумин транстретин** с молекулярной массой 14 кДа — транспортный белок для тироксина и ретинола, синтезируемый в печени.

Впервые мутации гена **транстретина** были описаны в португальских и шведских семьях. Наиболее часто в молекуле транстретина происходит замена **метионина** на **валин** в 30-й позиции (при этом развивается семейная амилоидная полинейропатия) или метионина на лейцин в 111-й по-

зиции (при этом развивается семейная амилоидная кардиопатия). Заболевание проявляется к 45–50 годам. У 10% носителей мутантного гена трансиретина симптомы заболевания не развиваются вообще.

AGel-амилоидоз

Эта форма наследственного амилоидоза характеризуется отложением в тканях **AGel-амилоида**. Белком-предшественником является гелсолин. Это кальций-связывающий белок, который связывается с фрагментами актиновых филаментов. Обнаружены мутации в 187 позиции актисвязывающего домена гелсолина. Заболевание впервые описано в Финляндии, затем в Японии. **AGel-амилоид** откладывается в стенке сосудов, базальных мембранах и приводит к дистрофии роговицы, краниальной нейропатии, периферической нейропатии, дистрофическим изменениям кожи, поражению других органов.

AApoA1-амилоидоз

Наследственный амилоидоз, характеризующийся отложениями **AApoA1-амилоида**, в котором белком-предшественником является аполипопротеин A1. В этом аполипопротеине A1 аргинин заменен глицином в положении 26 или триптофаном в положении 60. Генные мутации приводят к низкому уровню липопротеинов высокой плотности и периферической полинейропатии. При других мутациях наступает поражение почек, но нет полинейропатии.

AFibA-амилоидоз

Белком-предшественником при этом виде амилоидоза является мутировавшая α -цепь фибриногена. Для **AFibA-амилоидоза** характерно поражение почек, **нейропатия** отсутствует.

ALys-амилоидоз

При этой форме амилоидоза белком-предшественником амилоида является лизоцим. Описаны две мутации в лизоциме: в 56-м положении треонин заменен изолейцином, в позиции 67 **гистадин** заменен аспарагином. **ALys-амилоидоз** характеризуется поражением почек и отсутствием нейропатии.

Синдром Майкла и Уэльса

AA-амилоидоз, проявляющийся поражением почек, лихорадкой, крапивницей и глухотой.

К наследственному амилоидозу относятся также форма *О. В. Виноградовой*, проявляющаяся лихорадкой, симптоматикой различных аллергозов и поражением почек, и наследственный **$\Delta\beta$ -амилоидоз** с церебральными ангиопатиями и кровоточивостью.

Приобретенный амилоидоз

Приобретенный (вторичный) амилоидоз развивается при ряде патологических состояний. Биохимические формы амилоида при вторич-

ном амилоидозе различны, но чаще всего — это АА-амилоид. Наиболее частые причины приобретенного (вторичного) *АА-амилоидоза*: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), ювенильный ревматоидный артрит, псориатическая артропатия, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, туберкулез, лимфомы, лимфогранулематоз, хронические гнойные воспалительные процессы, остеомиелиты.

Белком-предшественником АА-амилоида является ароSAA (aposerum associated amyloid) — α -глобулин, острофазовый белок, продуцируемый в ответ на воспаление, близкий по своим функциональным свойствам С-реактивному белку. В последние годы установлено, что ароSAA является компонентом липопротеинов высокой плотности. Синтез ароSAA осуществляется преимущественно гепатоцитами, а также нейтрофилами, фибробластами под влиянием цитокинов интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли. В последние годы установлено, что существует не менее 5 молекулярных форм ароSAA, которые обнаруживаются в депозитах амилоида. Предполагается, что именно эти молекулярные формы ароSAA являются амилоидогенными.

Основными органами-мишенями, поражаемыми при АА-амилоидозе, являются сердце, желудочно-кишечный тракт, почки.

А β 2М (диализный) амилоидоз — новая форма приобретенного системного амилоидоза. Эта форма амилоидоза развивается у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на перманентном гемодиализе (обычно через 7–8 лет). Белком-предшественником является β_2 -микроглобулин (β_2 М) — составная часть антигенов комплекса гистосовместимости класса I и белок нормальной сыворотки крови. β_2 М не фильтруется через большинство диализных мембран, задерживается в организме и депонируется в тканях. В амилоиде β_2 М присутствует в виде мономеров и димеров. При ХПН концентрация β_2 М в сыворотке крови всегда увеличена. Основными органами-мишенями при А β_2 М-амилоидозе являются кости и периартикулярные ткани. Часто развиваются артропатии и синдром карпального канала (онемение и боли в первых трех пальцах кисти и в области предплечья с последующей атрофией мышц области тенара). Этот синдром обусловлен сдавлением срединного нерва в связи с отложением амилоида в области карпальной связки. У многих больных часто отмечаются переломы костей.

К системному вторичному амилоидозу относятся также *системный старческий АТТР-амилоидоз*, развивающийся обычно в возрасте старше 70 лет (белком-предшественником в АТТР-амилоиде является немутантный транстиретин), *AL-амилоидоз при миеломной болезни*, *АН-амилоидоз при макроглобулинемии* (белком-предшественником являются γ -тяжелые цепи иммуноглобулинов).

К вторичному (приобретенному) амилоидозу относится также *локальный амилоидоз*, при котором поражаться может любой орган.

Классификация локального амилоидаза, предложенная В. В. Серовым (1986), представлена на рис. 29.

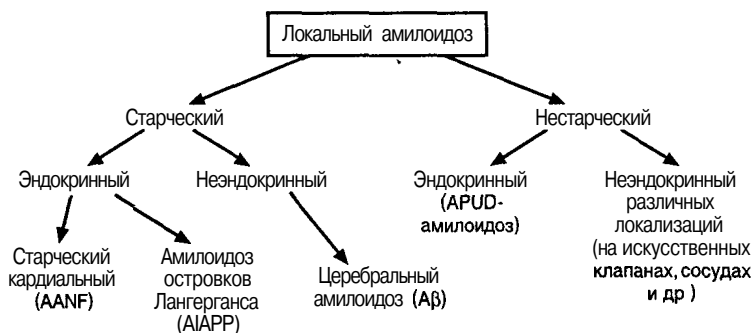


Рис. 29. Классификация локального амилоидоза.

Старческий кардиальный амилоидоз (амилоидоз предсердий, AANF-амилоидоз). При этой форме амилоидоза в миокарде накапливается AANF-амилоид, белком-предшественником которого является предсердный натрий-уретический фактор (гормон). Заболевание обычно развивается у лиц в возрасте 70–80 лет и старше.

Амилоидоз островков Лангерганса — развивается также у лиц пожилого возраста, в островках поджелудочной железы откладывается AIAPP-амилоид (islet amyloid polypeptide), белком-предшественником является полипептид β -клеток. Отложение AIAPP-амилоида (амилина) в островках Лангерганса является важнейшим патогенетическим фактором сахарного диабета II типа у пожилых людей.

Старческий (сенильный) церебральный A β -амилоидоз — развивается у пожилых людей и рассматривается в настоящее время как основа старческого мозгового слабоумия (болезни Альцгеймера). Белком-предшественником является β_2 -белок — пептид с молекулярной массой 4 килodalтон, содержит от 39 до 43 аминокислот. A β -амилоид откладывается в ядре бляшек, найденных в мозге при болезни Альцгеймера, кровеносных сосудах и мозговых нейрофибриллярных сплетениях.

Мутации в белке-предшественнике (β_2) вызывают развитие семейной формы болезни Альцгеймера, поражение мозга при болезни Дауна и развитие различных типов наследственной церебральной ангиопатии с кровоточивостью.

АПУД-амилоидоз — особый вид локальной эндокринной формы амилоидоза, при котором образование основного компонента амилоидной фибриллы происходит из продуктов жизнедеятельности клеток АПУД-системы (апудоцитов), что характерно для опухолей — апудом. К АПУД-амилоидозу относят амилоидоз стромы медулярного рака щитовидной железы, аденомы парашитовидных желез, рака островков поджелудочной железы, аденомы гипофиза, а также изолированный старческий амилоидоз предсердий. О строении и функциях АПУД-системы см. в соответствующей главе руководства «Диагностика болезней внутренних органов».

APrP^{Sc}-амилоидоз — локальный приобретенный амилоидоз, поражающий головной мозг, характеризующийся депозитами APrP^{Sc}-амилоида. Белком-предшественником является прионовый белок PrP^{Sc}. Прионы — это уникальный класс инфекционных белков, ассоциированных с группой нейродегенеративных заболеваний — губчатых энцефалопатиями, возбудитель заболевания передается через кровь. У человека эта группа включает болезнь куру, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, синдром Герстман-Штрауслер-Шейнкера, у животных — скрепи у овец, бычью губчатую энцефалопатию (или «коровье бешенство»). PrP^{Sc} является формой прионового белка PrP, в отличие от него он нерастворим и устойчив к действию протеолитических ферментов. В настоящее время установлено, что существуют семейная и спорадическая формы APrP^{Sc}-амилоидоза. Предполагается, что более ранняя семейная форма APrP^{Sc}-амилоидоза обусловлена ускоренным формированием амилоидных фибрилл из мутировавшего белка-предшественника, спорадическая форма связана с более медленным формированием фибрилл амилоида из немутировавшего белка-предшественника.

Патогенез

В клиническом плане наиболее важными являются системный AA-амилоидоз и AL-амилоидоз. Поэтому далее будет рассмотрен патогенез этих форм. Однако следует заметить, что независимо от формы, существуют этапы синтеза амилоида.

Этапы синтеза амилоида

1 этап — преамилоидный. происходит клеточная трансформация ретикулоэндотелиальной системы с появлением амилоидобластов.

2 этап — синтез фибриллярного белка амилоидобластами, агрегация фибрилл с образованием «каркаса» амилоидной субстанции.

3 этап — соединение фибрилл амилоида с белками и гликопротеинами плазмы и кислыми мукополисахаридами ткани.

AL-амилоидоз

При AL-амилоидозе основным белковым компонентом амилоидных фибрилл является белок AL. AL-амилоид представляет собой моноклональный белок с молекулярной массой 5 000—27 600 дальтон, образующийся из интактных λ - и κ -легких цепей иммуноглобулинов.

Патогенез AL-амилоидоза наиболее объясним с точки зрения иммуногенетической теории.

Под влиянием мутации генов и воздействия внешних факторов нарушается состояние иммунной системы — уменьшаются количество и функция Т-лимфоцитов и снижается контролирующее влияние Т-супрессоров на В-лимфоциты. Вследствие этого уменьшается количество В-лимфоцитов, синтезирующих нормальные иммуноглобулины, в костном мозге формируется патологический клон β -лимфоцитов или плазматических клеток, продуцирующий амилогенные

легкие цепи Ig. Этому процессу способствует утрата способности патологического клеточного клона к апоптозу — запрограммированной клеточной смерти. Далее происходит нарушение деградации моноклоновых легких цепей (L-цепей) с образованием фрагментов, которые способны агрегировать в амилоидные фибриллы. Синтез амилоидных фибрилл из L-цепей иммуноглобулинов происходит в макрофагах, плазматических и **миеломных** клетках. Схема патогенеза AL-амилоидоза представлена на рис. 30.

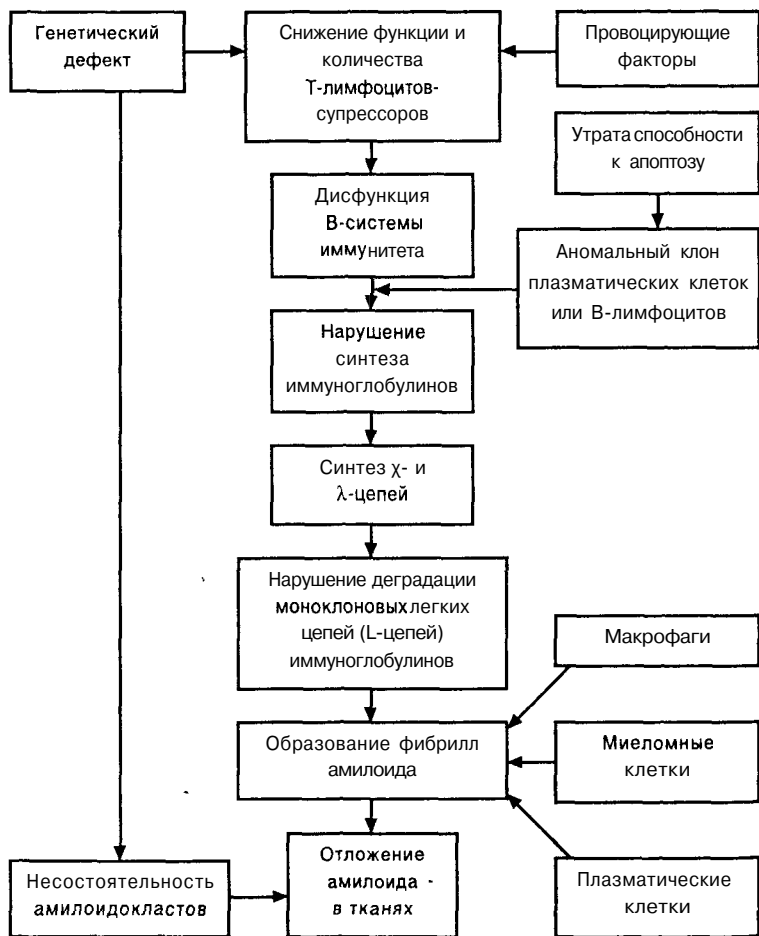


Рис. 30. Схема патогенеза AL-амилоидоза.

АА-амилоидоз

При АА-амилоидозе основным белковым компонентом амилоидных фибрилл является белок АА — одноцепочный полипептид, состоящий из 76 аминокислот и имеющий молекулярную массу 8400 дальтон.

Патогенез АА-амилоидоза связан с образованием фибрилл амилоида в амилоидобластах (макрофагах) из плазматического предшественного фибриллярного белка амилоида — белка апоSAA (сывороточного амилоидного белка), который усиленно синтезируется гепатоцитами под влиянием макрофагальных медиаторов — интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли. В качестве амилоидобластов выступают макрофаги печени, селезенки, мезангиальные клетки почек. В преамилоидной стадии содержание апоSAA в крови резко увеличено, вследствие чего макрофаги не способны разрушить этот белок полностью, и в амилоидобластах из фрагментов белка апоSAA происходит сборка фибрилл амилоида. Этот процесс ускоряется под влиянием амилоидстимулирующего фактора, который обнаруживается в печени и селезенке. Схема патогенеза АА-амилоидоза представлена на рис. 31.

В почках амилоидобластами становятся мезангиальные клетки. Наряду с синтезом амилоида в амилоидобластах идет резорбция амилоида амилоидокластами. Роль амилоидокластов выполняют в печени звездчатые ретикулоэндотелиоциты, в селезенке — макрофаги. При амилоид-

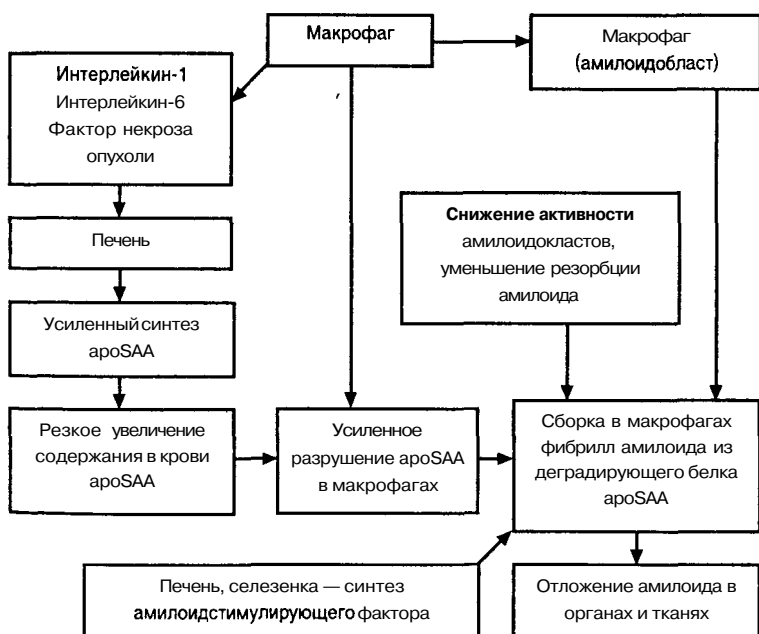


Рис. 31. Схема патогенеза АА-амилоидоза.

дозе амилоидобласты продуцируют фибриллярный белок в повышенном количестве, что ведет к синтезу амилоида в большом количестве. Наряду с этим вследствие генетического дефекта амилоидокластов и снижения их ферментативной активности резко снижается резорбция амилоида. Вследствие указанных нарушений наблюдается усиленное отложение амилоида в тканях и органах.

Патоморфология. В почках амилоид откладывается вначале в мезангии, потом вдоль базальной мембраны капилляров клубочков и по ходу артериол. Амилоид откладывается также вдоль базальной мембраны канальцев. Постепенно большинство нефронов атрофируется, погибает и замещается соединительной тканью — развивается амилоидно-сморщенная почка.

При световой микроскопии амилоид представляется аморфной массой. Для выявления амилоида применяются специальные красители. При окраске биоптатов почечной ткани конго красным появляется розовое окрашивание амилоида, а при микроскопии в поляризованном свете — зеленоватое свечение в связи с тем, что амилоид обладает свойством двойного лучепреломления. При окраске биоптатов почек тирофлавином-Т амилоид окрашивается в коричнево-зеленый цвет, при окраске кристаллическим фиолетовым — в коричнево-красный цвет.

Различить AL- и AA-амилоид можно, используя окраску конго красным с добавлением трипсина или калия перманганата. При такой окраске AA-амилоид утрачивает способность к двойному лучепреломлению, а AL-амилоид сохраняет.

Клинические стадии амилоидоза почек и лабораторные данные

Клинически амилоидоз почки проявляется нарастающей протеинурией, развитием нефротического синдрома и в последующем ХПН.

Латентная стадия

В диагностике этой стадии учитываются следующие факторы:

- симптомы основного заболевания, которое может быть потенциально опасным в отношении развития амилоидоза;
- увеличение печени и селезенки; отеков и артериальной гипотензии нет;
- протеинурия, обычно преходящая, нестойкая и незначительная; усиливается после физических нагрузок и простудных заболеваний;
- изредка незначительная микрогематурия; очень редко — минимальная лейкоцитурия;
- стойкая диспротеинемия (увеличение α_2 - и γ -глобулинов);
- существенное и стойкое увеличение СОЭ;
- функция почек не нарушена;
- в биоптате почек — отложение амилоида по ходу базальных мембран прямых сосудов, канальцев, собирательных трубочек, а в некоторых случаях и в клубочках.

Протеинурическая стадия

Характерные признаки:

- постоянная протеинурия — основной признак этой стадии, она колеблется от 0,1 до 3 г белка на 1 л мочи; основную часть выделяющегося белка составляют альбумины, в меньшем количестве выделяются глобулины, определяются также α - и γ -гликопротеиды; протеинурия чаще наблюдается и более выражена при **АА-амилоидозе**, чем при **АЛ-амилоидозе**;
- **цилиндрурия**, микрогематурия (у 20% больных), изредка лейкоцитурия;
- выраженная диспротеинемия с **гипоальбуминемией** (до 36%) и гиперглобулинемией (увеличение α_1 -, α_2 - и γ -глобулинов);
- **гиперфибриногенемия**;
- значительное увеличение СОЭ;
- развитие анемии.

Нефротическая стадия

Основные проявления:

- **нефротический синдром** с массивной **протеинурией**, выраженной **гипо-** и диспротеинемией, **значительной** гипоальбуминемией, **гипер- α_2 -глобулинемией**, гипергаммаглобулинемией;
- гиперхолестеринемия; **гипербетапопротеинемия**; **гипертриглицеридемия**;
- выраженные отеки, отличающиеся **рефрактерностью** к диуретикам;
- анемия;
- резкое увеличение СОЭ;
- артериальная **гипотензия** (обусловлена поражением надпочечников);
- у половины больных — **гепатомегалия, спленомегалия**.

Азотемическая стадия (терминальная)

Соответствует клинике ХПН (см. соответствующую главу), финалом которой является **азотемическая** уремическая кома.

Особенностью **амилоидоза** почек является сохранение **нефротического** синдрома и больших размеров почек (бывают исключения!) при развитии ХПН. Характерны также скудный мочевой осадок, редкость гематурии. При **АЛ-амилоидозе** прогрессирующая почечная недостаточность наблюдается реже, чем при **АА-амилоидозе**, а системная артериальная **гипертензия**, как правило, не развивается. У 13-15% больных даже при наличии ХПН отсутствует протеинурия, что объясняется поражением **амилоидозом** сосудов почек без поражения клубочков (это бывает при **АЛ-амилоидозе**).

Как правило, **амилоидоз** почек сопровождается клиническими проявлениями амилоидоза других органов (внепочечная симптоматика амилоидоза).

Поражение скелетной мускулатуры проявляется мышечной слабостью, увеличением объема мышц в связи с отложением в них амилоида (псевдогипертрофия), плотностью мышц.

Поражение сердца часто наблюдается при первичном системном **AL-амилоидозе** и семейном **ATTR-амилоидозе**, а при **AA-амилоидозе** клинически выраженное поражение сердца бывает редко.

Основные клинические проявления **амилоидоза** сердца:

- развитие прогрессирующей сердечной недостаточности, рефрактерной к лечению;
- разнообразные аритмии (мерцательная аритмия, экстрасистолическая аритмия, атриовентрикулярная блокада различных степеней, синдром слабости синусового узла);
- **кардиомегалия**;
- характерные данные при УЗ-исследовании сердца (значительное утолщение стенок левого и правого желудочков, уменьшение полостей сердца — картина **рестриктивной кардиомиопатии**);
- ЭКГ-изменения: снижение амплитуды зубца Т во многих отведениях, низкий вольтаж зубцов желудочкового комплекса.

Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется следующей симптоматикой:

- макроглоссия (не развивается при **AA-амилоидозе**, может наблюдаться у 20–25% больных **AL-амилоидозом**); может значительно затруднить дыхание;
- нарушение глотания вследствие поражения пищевода;
- диарея (в связи с отложением амилоида по ходу нервных сплетений кишечника);
- синдром **мальабсорбции** развивается в связи с поражением тонкого кишечника (см. гл. «**Амилоидоз кишечника**»), наблюдается чаще при **AA-амилоидозе**;
- выявление «дефекта наполнения» при рентгеноскопии желудка (необходимо обязательно проводить ФЭГДС и биопсию слизистой оболочки для исключения рака желудка).

Поражение печени более характерно при **AA-амилоидозе** (наблюдается у 50–60% больных). Наиболее характерный клинический признак — **гепатомегалия**, умеренно выражен симптом холестаза, развитие портальной гипертензии не характерно. Функциональные пробы печени часто значительно нарушены.

Поражение селезенки проявляется **спленомегалией** и наблюдается чаще при **AA-амилоидозе**.

Поражение респираторного тракта наблюдается чаще при **AL-амилоидозе** (у 50% больных) и проявляется:

- охриплостью голоса (в связи с отложением амилоида в голосовых связках);
- картиной хронического бронхита или поражением легких, сходным с **фиброзирующим альвеолитом**;
- опухолевидными изменениями в легких, напоминающими рак (требуется бронхографическое и компьютерное томографическое исследование для исключения рака легкого).

У больных **AL-амилоидозом** возможно развитие геморрагического синдрома, недостаточности функции щитовидной железы, **надпочеч-**

ников (в связи с амилоидной инфильтрацией этих эндокринных желез), диффузной инфильтрации кожи с нарушением ее трофики, поражения суставов.

Поражение периферической и вегетативной нервной системы наблюдается преимущественно при **AL-амилоидозе** и наследственно-семейном **амилоидозе AGel, ATTR**. Периферическая полинейропатия проявляется нарушением чувствительности, снижением мышечной силы в ногах и руках, сухожильных рефлексов. Нарушение вегетативной нервной системы характеризуется **ортостатической артериальной гипотензией**, импотенцией, нарушениями мочеиспускания. У 20% больных **AL-амилоидозом** развивается синдром **карпального канала** (см. выше). При **Aβ-амилоидозе** развиваются слабоумие (болезнь **Альцгеймера**) и наследственная церебральная **ангиопатия** с кровоточивостью.

Поражение костного мозга и его плазматизация могут наблюдаться при **AL-амилоидозе**.

Поражение системы кроветворения включает **гипофибриногеномию**, повышение фибринолитической активности, селективный дефицит факторов свертывания, повреждение эндотелия сосудов, что обуславливает развитие геморрагических явлений. Указанные изменения более характерны для **AL-амилоидоза**.

В табл. 90 суммированы основные клинические проявления амилоидоза.

В табл. 91 представлена сравнительная характеристика двух основных форм амилоидоза: **AA-** и **AL-амилоидоза**.

Диагноз

При диагностике амилоидоза почек принимаются во внимание, прежде всего, наличие симптоматики почечной патологии (**протеинурия, нефротический синдром**) и установление связи поражения почек с заболеваниями, которые являются причиной вторичного амилоидоза. При появлении необъяснимого («беспричинного») нефротического синдрома следует предположить первичный **AL-амилоидоз** почек, но в этом случае он обычно является отражением системного амилоидоза.

Диагностике амилоидоза существенно помогают данные, помещенные в табл. 90.

Диагностика **внепочечных** проявлений системного амилоидоза осуществляется на основании соответствующей *клинической симптоматики* поражения печени, желудочно-кишечного тракта, селезенки, миокарда, периферической и вегетативной нервной системы.

Диагноз амилоидоза должен быть верифицирован исследованием **биоптатов** тканей с обязательной окраской на амилоид.

При подозрении на **AL-амилоидоз (первичный, идиопатический)** в первую очередь следует производить **трепанобиопсию** костного мозга с окраской биоптата на амилоид и подсчет в нем количества плазматических клеток.

Увеличение количества плазматических клеток и **положительная** Цветная реакция на амилоид (например, с конго красным) позволяют

Табл. 90. Клинические проявления амилоидоза (Sipe, Cohen, 1998)

Формы амилоидоза	Основные симптомы
AL-амилоидоз (первичный)	Моноклональный иммуноглобулин в моче или сыворотке + любой из следующих симптомов: • беспричинный («необъяснимый») нефротический синдром; • гепатомегалия; • синдром карпального туннеля; • макроглоссия, • синдром мальабсорбции или необъяснимая диарея или запор; • периферическая нейропатия; • кардиомиопатия
AA-амилоидоз (вторичный)	Хронические инфекции (остеомиелит, туберкулез) или хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, болезнь Крона и др.) + развитие любого из следующих симптомов: • протеинурия; • гепатомегалия; • необъяснимые гастроинтестинальные проявления.
Наследственный амилоидоз	Нейропатия в семейном анамнезе + какой-либо из следующих симптомов: • рано возникающие сенсорно-моторные нарушения; • помутнение стекловидного тела; • поражение почек; • симптомы вегетативной нейропатии; • поражение сердечно-сосудистой системы; • поражение гастроинтестинальной системы.

диагностировать AL-амилоидоз. Для подтверждения диагноза используется определение в плазматических клетках легких цепей иммуноглобулинов с помощью иммуногистохимических методов или с использованием меченых антител клеткам цепям.

Для диагностики AL-амилоидоза используют также биопсию десны (информативность около 40%) и аспирационную биопсию подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки с последующей окраской на амилоид (информативность > 50%).

При $A\beta_2$ -M-амилоидозе (диализном) производят исследование на амилоид осадка синовиальной жидкости. Для подтверждения диагноза как AL-, так и AA-амилоидоза производится исследование биоптата прямой кишки (слизистой оболочки и подслизистого слоя — информативность 50–75%), печени (информативность 90–100%), почки (информативность 90–100%).

Для выявления амилоидоза в биоптатах ткани применяют различные методы окраски, наиболее специфичным из них является метод с использованием краски конго красного с последующим изучением в поляризационном свете (см. раздел «Патогенез и патоморфология»). Окраска тιοфлавином Т имеет большую чувствительность, но меньшую специфичность.

Табл. 91. Сравнительная характеристика АА- и AL-амилоидоза

Признаки	АА-амилоидоз	AL-амилоидоз
Возраст заболевших	Средний возраст моложе 40 лет	Средний возраст 65 лет
Пол заболевших	Чаще болеют мужчины	Чаще болеют мужчины
Этиология	Вторичный	Первичный (идиопатический)
Поражение почек	Характерно	Характерно
Частота выявления протеинурии	100%	82%
Возможность наличия ХПН без протеинурии	Не бывает	Может быть в 12,5% случаев
Нефротический синдром	Характерен в нефротической стадии	Характерен в нефротической стадии
Артериальная гипертензия	Развивается чаще, чем при AL-амилоидозе (у 23-25% больных)	Развивается редко
Поражение сердца (кардиомиопатия, кардиомегалия, рефрактерная сердечная недостаточность)	Редко	Часто
Ортостатическая артериальная гипотензия	Редко	Часто
Макроглоссия	Не развивается	Характерный, но не частый признак (у 22% больных)
Геморрагический синдром, дефицит фактора X	Не характерно	Может наблюдаться
Частота развития синдрома мальабсорбции	У 22% больных	У 5% больных
Гепатомегалия	У 50% больных	У 80% больных
Спленомегалия	У 30-40% больных	У 5% больных
Поражение респираторного тракта	У 10-14% больных	У 50% больных
Поражение периферической и вегетативной нервной системы	Менее характерно	Более характерно
Синдром карпального канала	Не развивается	Развивается у 20% больных
Поражение надпочечников, щитовидной железы с развитием их гипофункции	Встречается редко	Встречается чаще
Амилоидоз и плазматизация костного мозга	Не характерны	Характерны (у 25% больных количество плазматических клеток 11-22%).
Обнаружение в моче легких цепей Ig методом иммуноэлектрофореза	Не обнаруживаются	Обнаруживаются у 72% больных

Дифференция АА-амилоидоза и AL-амилоидоза в биоптате производится с использованием окрашивания биоптата конго красным с добавлением трипсина или калия перманганата (см. раздел «Патогенез и патоморфология»).

Более точная дифференциация биохимических форм амилоида производится с помощью *иммунопероксидазной реакции с использованием антисывороток* (поли- и моноклональные антитела) к основным белкам амилоидных фибрилл.

Для оценки распределения амилоида в организме применяется метод *сцинтиграфии* с меченым ^{123}I сывороточным Р-компонентом (SAP). Р-компонент содержится в количестве 5–10% в амилоиде всех типов. Радиоактивный Р-компонент (SAP), введенный внутривенно больному амилоидозом, связывается в пораженных тканях и определяется сцинтиграфически.

Определенное значение в диагностике амилоидоза имеет *также реакция связывания компонента* (РСК) с сывороткой крови больных, при этом в качестве антигена используется амилоидный белок.

При выраженном амилоидозе почек можно получить положительные результаты при использовании *пробы с конго красным*. При введении 10 мл хорошо очищенного 1% раствора конго красного внутривенно у больных с амилоидозом 40–100% краски задерживается в почках. Проба используется редко.

Легко выполнимой является *проба с метиленовой синью* — подкожно вводят 1 мл 1% раствора метиленовой сини, после чего в течение 5–6 часов каждый час собирают мочу и сравнивают с окраской мочи до пробы. В норме все порции мочи окрашены в синий цвет, наиболее интенсивно — первая и вторая порции. При амилоидозе почек все порции мочи обычного цвета, так как метиленовая синь поглощается из крови амилоидом и не фильтруется в мочу.

В табл. 92 представлены основные методы морфологической диагностики амилоидоза.

Течение и прогноз: Системный амилоидоз имеет прогрессирующее течение, прогноз зависит от формы амилоидоза, степени поражения почек и других органов. Средняя продолжительность жизни больных с выраженным AL-амилоидозом около 1–3 лет, при амилоидной кардиопатии с застойной сердечной недостаточностью — около 6–8 месяцев.

Средняя продолжительность жизни больных с АА-амилоидозом обычно несколько больше, чем при AL-амилоидозе. Независимо от типа амилоидоза прогноз значительно ухудшается при поражении почек и развитии нефротического синдрома.

При формах амилоидоза с семейной амилоидной полинейропатией продолжительность жизни может составить около 7–15 лет.

Программа обследования

1. О А крови, мочи, кала.
2. Суточная протеинурия.
3. Проба по Зимницкому, Нечипоренко, Ребергу-Тарееву.

4. Анализ мочи на БК.
5. БАК: общий белок и его фракции, мочевины, креатинин, серомукоид, сиаловые кислоты, фибрин, СРП, холестерин, триглицериды, липопротеин.
6. Радиоизотопная **ренография** и сканирование почек.
7. Ультразвуковое сканирование почек.
8. Проба с **метиленовой** синью.
9. Биопсия слизистой оболочки десны, прямой кишки — исследование биоптата на **амилоидоз**.
10. Пункционная биопсия почки.
11. Реакция связывания комплемента сывороткой крови больных.

Формулировка диагноза

При оформлении диагноза на первое место ставится основное заболевание, приведшее к развитию вторичного амилоидоза почек, затем приводится клиническая стадия. При развитии ХПН указывается ее стадия.

Пример. Хронический остеомиелит правого бедра с частыми обострениями, амилоидоз почек, **протеинурическая** стадия, хроническая почечная недостаточность, **интермиттирующая** стадия.

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Нефротический синдром (НС) — клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий массивную протеинурию (более 3.5 г белка в сутки), нарушения белкового и липидного обмена (гипоальбуминемия, гиперлипидемия) и отеки. Нефротический синдром может быть полным (при наличии всех вышеперечисленных признаков) и неполным (при отсутствии отеков).

Этиология

Заболевания почек

- острый гломерулонефрит;
- быстро прогрессирующий гломерулонефрит;
- хронический гломерулонефрит (НС может развиваться при любых морфологических вариантах, но наиболее часто у детей при минимальных изменениях клубочков, у взрослых — при мембранозной нефропатии, мезангиокапиллярном гломерулонефрите и фокально-сегментарном гломерулярном склерозе);
- « нефропатия беременных;
- семейный Нефротический синдром (аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, которое расценивается как поздняя форма врожденного нефроза). В одной семье могут заболеть несколько детей в одном и том же возрасте. Признаки нефротического синдрома наблюдаются у детей в возрасте 2–5 лет и старше. Обращают на себя внимание выраженные отеки, значительная неселективная протеинурия, постепенно через 5–10 лет развивается ХПН. Возможны ремиссии различной продолжительности;
- синдром Альпорта (вариант наследственного нефрита, который чаще встречается у мужчин). Характерно сочетание поражения почек (гломерулонефрит) и глухоты или тугоухости. Вначале обычно развивается мочевого синдром (микрогематурия и непостоянная протеинурия). Затем протеинурия усиливается и может развиваться Нефротический синдром. ХПН нередко выявляется в подростковом возрасте. Отмечается двусторонний неврит слуховых нервов. Иногда тугоухость минимальная и выявляется только аудиометрически. Часто выявляется патология глаз: аномалия хрусталика — сферофоклия, лентиконус передний, задний или смешанный, катаракта;
- синдром поражения ногтей и надколенников — наследственное заболевание, при котором у трети больных имеется нефропатия, и может сформироваться развернутый Нефротический синдром. Возможен переход в хронический пролиферативный гломерулонефрит с формированием ХПН. С момента рождения имеются изменения ногтей: они мягкие, тонкие, изогнутые, иногда пигментированные. У многих больных ногти могут отсутствовать,

особенно часто — на больших пальцах рук. Коленные чашечки уменьшены или вообще, отсутствуют, что мешает ходить, затрудняет спуск по лестнице. Нередко присоединяются артрит коленных суставов, ограничение движений в локтевых суставах, сколиоз позвоночника;

- синдром Гудпасчера — заболевание, характеризующееся одновременным быстрым прогрессирующим поражением почек (гломерулонефрит) и легких, чаще развивается у молодых мужчин. У 70% больных синдром Гудпасчера начинается с появления легочных симптомов (кашля, одышки, кровохарканья или легочного кровотечения, легочных **инфильтратов**), к которым присоединяются признаки поражения почек (**протеинурия**, гематурия, быстро нарастающая почечная недостаточность). **Нефротический** синдром и артериальная **гипертензия** развиваются редко. Заболевание обусловлено продукцией **аутоантител** к базальной мембране капилляров клубочков почек и легочных альвеол.

Болезни нарушения обмена веществ

- сахарный диабет с развитием диабетического **гломерулосклероза**;
- первичный **амилоидоз**;
- наследственный (семейный) амилоидоз;
- вторичный амилоидоз;
- тяжелая **гиперкальциемия** при первичном **гиперпаратиреозе**.

Системные заболевания соединительной ткани

- системная красная волчанка;
- **ревматоидный артрит**;
- системная склеродермия;

Инфекции и инвазии

- инфекционный **эндокардит**;
- стафилококковый сепсис, брюшной тиф, сифилис, малярия, **шистозоматоз**, трипаносомоз.

Опухолевые заболевания

- лимфогранулематоз, рак легкого, **почки**, желудка, толстой кишки, щитовидной железы, острый **лейкоз**, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз;
- миеломная болезнь.

Аллергические заболевания

- сывороточная болезнь;
- пищевая аллергия;
- **поллиноз**.

Нарушения почечного кровообращения

- тромбоз почечных вен и артерий почек.

Поражения печени

- Нефропатия при поражениях печени может быть связана с острым и хроническим гепатитом, циррозом печени, алкогольным поражением печени, холестазом, а также может развиваться после операций на билиарной системе. Чаще формируется неполный (безотечный) нефротический синдром, реже — типичный нефротический синдром. На первый план выступают симптомы основного заболевания печени.

Системные васкулиты

- геморрагический васкулит Шенлейн-Геноха;
- узелковый периартериит;
- другие системные васкулиты (реже).

Отравления и медикаментозные воздействия

- отравления тяжелыми металлами, укусы змей и насекомых, употребление в пищу ядовитых растений;
- лекарственный нефротический синдром — возникает при использовании препаратов золота, висмута, железа, **противоэпилептических средств** из группы гидантоинов, **Д-пенициллина**, пробенецида, сульфаниламидов, **аминогликозидов**, **цефалоспоринов**, некоторых противотуберкулезных средств, нестероидных противовоспалительных препаратов. Нефротический синдром чаще развивается при длительном применении указанных препаратов, но иногда возникает даже при однократном применении их. Нефротический синдром, обусловленный лекарственными средствами, обычно имеет типичную клиническую картину. Исход в большинстве случаев благоприятный, после отмены препарата наблюдается постепенное улучшение состояния и полная ликвидация **нефротического синдрома**. В некоторых случаях (например, при применении препаратов золота) формируется **нефросклероз** и развивается ХПН.

Нефротический синдром при трансплантации почек

* * *

Среди названных причин **нефротического синдрома** самыми частыми являются **гломерулонефриты**, **амилоидоз почек**.

Патогенез

Патогенез нефротического синдрома обусловлен, прежде всего, заболеванием, являющимся причиной его развития. Однако, независимо от этиологии, наиболее важным патогенетическим фактором является иммунологический. Иммунные комплексы могут образоваться в крови в результате взаимодействия антител с антигенами экзогенного (бактериальные, вирусные, пищевые, **медикаментозные**, пылевые и др. аллергены) и эндогенного (ДНК, криоглобулины, белки опухолей, денатурированные **нуклеопротеины** и др.) происхождения с участием комплемента сыворотки крови. В других

случаях иммунные комплексы образуются вследствие продукции антител к базальной мембране клубочковых капилляров. Иммунные комплексы, осаждаясь из крови на базальных мембранах капилляров клубочков или образуясь непосредственно на них, вызывают повреждение базальных мембран, резко повышают их проницаемость. Развивается иммуновоспалительная реакция, высвобождаются лизосомальные ферменты, большое количество цитокинов, активируется кининовая система, развивается внутрисосудистая коагуляция, что усугубляет нарушения в системе микроциркуляции. Все эти процессы способствуют дальнейшему повреждению базальных мембран и повышению проницаемости капилляров клубочков с развитием протеинурии. Большую роль в повышении проницаемости играют Т-лимфоциты, принимающие участие в развитии иммунного воспаления. Они вырабатывают фактор, повышающий проницаемость капилляров клубочков. Способствуют повышению капиллярной проницаемости также антитела к гепарансульфату базальной мембраны капилляров клубочков и к антигену подоцитов.

Появлению протеинурии способствует также уменьшение (нейтрализация) отрицательного электрического заряда стенки капилляров клубочков (благодаря отрицательному заряду стенка капилляра в норме отталкивает отрицательно заряженные белки). Снижению отрицательного заряда клубочковых капилляров способствует фиксация на капиллярной стенке катионных белков нейтрофилов и тромбоцитов, выделяемых при их активации.

Патогенез нефротических отеков сложен. Первичными признаются интерренальный механизм, снижение клубочковой фильтрации и увеличение реабсорбции натрия (гиперволемический вариант НС). При этом активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон не происходит. Однако большое значение имеют также потеря белка с мочой, развитие гипоальбуминемии, снижение онкотического давления, переход жидкости из крови в интерстициальное пространство, снижение объема циркулирующей крови (гиповолемический вариант НС). Развитие гиповолемии стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Гиперпродукция альдостерона поддерживает существование отеков, повышая реабсорбцию натрия в почечных канальцах. В происхождении рефрактерных к лечению отеков придается большое значение активации кининовой системы, усиливающей сосудистую проницаемость. Большую роль играют также повышение продукции антидиуретического гормона, снижение секреции предсердного натрийуретического гормона.

Гипоальбуминемия способствует увеличению образования липопротеинов. Гиперлипопроотеинемии и гиперхолестеринемии способствуют также увеличение активности ферментов, активирующих синтез холестерина, и снижение активности липопротеиновой липазы вследствие потери с мочой ее активаторов. Общий уровень в плазме липидов, холестерина и фосфолипидов повышен постоянно, причем пропорционально гипоальбуминемии.

Клиническая картина

1. Общая слабость, боли в поясничной области, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, отеки, малое количество выделяемой за сутки мочи, жажда, сухость во рту.
2. Отеки, значительно выраженные в области лица, **стоп**, голеней; в дальнейшем в области туловища, живота; анасарка, нередко асцит, гидроперикард, гидроторакс; кожа сухая, ногти и волосы ломкие, **тусклые**.
3. Увеличение печени, расширение левой границы сердца, негромкий систолический шум на верхушке сердца, артериальное давление повышено или нормально.

Описываются следующие *клинические варианты* течения нефротического синдрома (И. Е. Тареева, 2000):

- **эпизодический**, наблюдающийся в начале основного заболевания, с исходом в ремиссию, или рецидивирующий (встречающийся у 20% больных), когда рецидивы нефротического синдрома чередуются со спонтанными или лекарственными ремиссиями. Эпизодический и рецидивирующий варианты нефротического синдрома чаще бывают при минимальных гистологических изменениях, **мезангиомембранозном** гломерулонефрите. Функции почек при таком течении долго сохраняются нормальными;
- **персистирующий** вариант (у 50% больных), когда **нефротический** синдром упорно сохраняется в течение 5–8 лет, несмотря на активную терапию. Функция почек даже при упорном течении нефротического синдрома остается в пределах нормы. Этот вариант отмечен при мембранозном, мембранозно-пролиферативном и даже фибропластическом типах хронического гломерулонефрита. Через 8–10 лет от начала развития нефротического синдрома у этих больных постепенно (без признаков обострения) формируется ХПН. Таким образом, этот вариант течения нефротического синдрома несет в себе черты лишь относительной доброкачественности;
- **прогрессирующий (и быстро прогрессирующий)** вариант течения нефротического синдрома с переходом за 1–3 года в стадию ХПН встречается у 29% больных. Он наблюдается при экстракапиллярном гломерулонефрите, **мезангиокапиллярном**, **фокально-сегментарном** гломерулярном **гиалинозе**. Как правило, этот вариант течения нефротического синдрома развивается уже в начале **нефропатии** или связан с терминальным обострением почечного процесса.

Осложнения нефротического синдрома

И. Е. Тареева (1994) подразделяет осложнения при нефротическом синдроме на спонтанные и **ятрогенные**. Спонтанные осложнения зависят от характера основного заболевания, выраженности и особенностей поражения почек. Они наблюдаются чаще при тяжело протекающих **нефротических** вариантах хронического гломерулонефрита и волчаночного нефрита.

Ятрогенные осложнения нефротического синдрома обусловлены лечением или обследованием больного, чаще это аллергические реакции на лекарственное средство.

Основными спонтанными осложнениями НС являются: бактериальная, вирусная, грибковая инфекция различной локализации; нефротический криз (гиповолемический шок); периферические флебо- и артериотромбозы; ДВС-синдром; отек мозга; отек сетчатки глазного дна.

Инфекционные осложнения — обусловлены снижением иммунитета, особенно на фоне иммунодепрессантной терапии. Особенно часто присоединяются инфекции мочевыводящих путей, пневмонии, плевриты, рожистое воспаление кожи (вызывается β -гемолитическим стрептококком).

Нефротический криз — грозное осложнение НС. Основные его проявления: рвота, боли в животе различной локализации; болезненные мигрирующие рожеподобные эритемы, чаще в области живота, нижних конечностей; резкое падение артериального давления в связи с уменьшением объема циркулирующей крови на фоне анасарки и тяжелой степени гипопроотеинемии и гиповолемии. Рожеподобные эритемы обусловлены локальным образованием свободных кининов. В отличие от рожистого воспаления рожеподобная эритема при нефротическом кризе быстро меняет локализацию (ползущая эритема) и не имеет яркой демаркационной границы.

Периферические флебо- и артериотромбозы — во многом определяют прогноз больных с нефротическим синдромом. Они обусловлены повышением агрегации тромбоцитов в связи с гиперпродукцией тромбосана, повышением содержания в крови факторов коагуляции V, VII, VIII, XIII, фибриногена, фактора фон Виллебранда. Одновременно имеет место депрессия противосвертывающих механизмов. Могут наблюдаться периферические тромбозы; тромбозы почечной артерии и инфаркт почки; инсульты; инфаркт миокарда. В связи с гиперлипопротеинемией больные с нефротическим синдромом предрасположены к развитию ишемической болезни сердца.

Нередко у больных с нефротическим синдромом развивается ДВС-синдром в связи с дефицитом антитромбина III, гиперкоагуляцией, депрессией системы фибринолиза, снижением активности урокиназы. В связи с указанными изменениями гемостаза может развиваться внутрипочечная внутрисосудистая гиперкоагуляция с острой почечной недостаточностью и ДВС-синдром с последующим развитием гипокоагуляции и геморрагического синдрома.

Острая почечная недостаточность — развивается вследствие тромбоза почечных вен, острой почечной гиперкоагуляции, гиповолемического шока, сепсиса, применения больших доз диуретиков и нестероидных противовоспалительных средств, рентгеноконтрастных веществ. ОПН проявляется олигурией, резким повышением содержания в крови креатинина, калия, тяжелой интоксикацией (подробно см. в соответствующей главе).

Отек мозга — встречается редко, обычно на высоте развития массивных отеков; при *анасарке* проявляется заторможенностью больных, головными болями, возможно развитие мозговой комы.

Лабораторные данные

1. ОАК: гипохромная анемия (обусловлена потерей с мочой трансферрина, плохим всасыванием железа в кишечнике, нарушением продукции эритропоэтина и высокой экскрецией его с мочой), увеличение СОЭ до 50–60 мм/ч.
2. БАК: гипопроteinемия (содержание альбумина падает до 30–35 г/л), гипоальбуминемия, повышение α_2 - и γ -глобулинов, α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, триглицеридов, β -липопротеидов, гиперхолестеринемия, увеличение уровня креатинина, мочевины.
3. ОАМ: массивная протеинурия (3.5–5 г в сутки и более), цилиндрурия, микрогематурия, лейкоцитурия. Плотность мочи высокая, с развитием ХПН снижается.
4. Проба Реберга-Тареева: клубочковая фильтрация снижена, канальцевая реабсорбция повышена.

Программа обследования

1. ОАК, ОАМ.
2. Анализ мочи по Зимницкому, Нечипоренко, определение суточной протеинурии.
3. БАК: содержание общего белка и его фракций, холестерина, триглицеридов, β -липопротеинов, мочевины, креатинина.
4. Проба Реберга-Тареева.
5. Ультразвуковое исследование почек.
6. Радионуклидная ренография и сканирование почек.
7. ЭКГ.
8. Исследование глазного дна.

Прогноз

Прогноз при НС неблагоприятный. Особенно плохой прогноз у пожилых, при развитии артериальной гипертензии, выраженной гематурии, амилоидозе, длительном существовании НС.

И. Е. Тареева (1994) называет следующие *причины летальных исходов* у больных с нефротическим синдромом:

- почечная недостаточность;
- инфекционные осложнения (пневмония, эмпиема плевры, сепсис, апостематозный нефрит, присоединение к гломерулонефриту острого пиелонефрита и др.);
- гиповолемический шок;
- тромбозы, тромбоэмболии, ТЭЛА, инсульт, инфаркт миокарда;
- нефротический криз;
- ятрогенные причины (агранулоцитоз при лечении цитостатиками, тяжелое течение сывороточного гепатита, перелом позвоночника при стероидном остеопорозе и др.).

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая почечная недостаточность (ОПН) — острое нарушение фильтрационной, экскреторной и секреторной функций обеих почек или единственной почки вследствие воздействия на почечную паренхиму различных патологических экзогенных и эндогенных факторов, что приводит к **олигоанурии**, гиперазотемии, нарушению водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия.

Этиология

Н. А. Лопаткин (1992) выделяет 4 основные группы причин развития ОПН: **преренальные, ренальные, постренальные, аренальные**.

Соответственно выделяют следующие основные этиологические формы ОПН:

- **преренальную (гемодинамическую)**, обусловленную острым нарушением почечного кровообращения;
- **ренальную (паренхиматозную)**, вызванную поражением паренхимы почек;
- **постренальную (обструктивную)**, вызванную острым нарушением оттока мочи.

Преренальные факторы ОПН

Преренальная форма составляет 40–60% всех случаев ОПН. При преренальной форме почки непосредственно не повреждены, но под влиянием этиологических факторов резко снижаются почечный кровоток и клубочковая фильтрация, в связи с чем кровь недостаточно очищается от азотистых метаболитов, и развивается азотемия.

Как правило, преренальные формы ОПН вызываются шоком или резким уменьшением объема циркулирующей крови вследствие ряда причин:

1. Травматический шок.
2. Синдром длительного раздавливания.
3. Электротравматический шок.
4. Обширные ожоги и отморожения.
5. Травматические хирургические вмешательства.
6. Анафилактический шок.
7. Гемолитический шок (при переливании несовместимой крови, гемолитический криз при гемолитической **анемии**).
8. Геморрагический шок.
9. **Кардиогенный** шок (при инфаркте миокарда).
10. Сердечная недостаточность, тампонада перикарда.
11. **Инфекционно-токсический** шок (сепсис, тяжелые инфекционные заболевания и **осложнения**).
12. Дегидратация и потеря электролитов (неукротимая рвота при перитоните, кишечной непроходимости, остром панкреатите, токсико-

зе беременности, понос любого происхождения, длительное бесконтрольное применение диуретиков и чрезмерный диурез, декомпенсированный стеноз привратника).

13. Осложненная кровотечением и инфекцией акушерская патология (септический аборт, преждевременная отслойка плаценты, предлежание плаценты, кровотечения, эклампсия).
14. Лекарственные вещества, снижающие почечный кровоток: нестероидные противовоспалительные средства, угнетающие синтез почечных сосудорасширяющих **простагландинов**; **сандиммун**, способствующий эндотелийзависимой почечной **вазоконстрикции** и **гипоперфузии** коркового слоя почек; ингибиторы АПФ, уменьшающие почечный кровоток у больных со стенозом почечной артерии; **рентгеноконтрастные** вещества, активирующие синтез сосудосуживающих веществ и вызывающие ишемию почки.

Ренальные факторы ОПН

Ренальная форма составляет около 50% всех случаев ОПН и обусловлена патологическим процессом, непосредственно поражающим почки.

Наиболее частыми **ренальными** факторами, вызывающими ОПН, являются **иммуновоспалительные** поражения почек и воздействие **нефротоксических** веществ.

1. Острый гломерулонефрит.
2. Острый **интерстициальный** нефрит.
3. Острый пиелонефрит, осложненный **абсцедированием**, острым папиллярным некрозом.
4. **Внутриканальцевая** обструкция патологическими кристаллами (**уратами** при подагре), пигментами, миоглобином, продуктами рабдомиолиза (при тяжелых **миопатиях**, электротравме, тяжелой алкогольной интоксикации);
5. Поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани (чаще при системной красной волчанке).
6. Поражение почек при системных **васкулитах** (узелковом периартериите, гранулематозе Вегенера и др.).
7. Поражение почек при синдроме Гудпасчера.
8. ОПН трансплантированной почки.
9. Воздействие **нефротоксических** веществ:
 - **четырёххлористого** углерода;
 - **этиленгликоля**; метанола;
 - тяжелых металлов (ртути, меди, хрома, золота и др.);
 - крепких кислот (уксусная кислота и др.);
 - лекарственных средств (**аминогликозидов**, сульфаниламидов, фенацетина, циклоспорина и др.);
 - отравление змеиным ядом, ядовитыми грибами, ядом насекомых;
 - эндогенно продуцируемые в избытке вещества: мочевая кислота, миоглобин, кальций.
10. Тромбоз и эмболии почечных артерий.
11. Тромбоз почечных вен.

12. Гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) (см. соответствующую главу руководства «Диагностика болезней внутренних органов»).

Постренальные факторы ОПН

Постренальная форма составляет около 5% всех случаев ОПН и обусловлена наличием препятствия оттоку мочи.

В эту группу относятся этиологические факторы, вызывающие обструкцию мочевыводящих путей.

1. Обструкция мочевыводящих путей камнем.
2. Обструкция мочевыводящих путей опухолью.
3. Ретроперитонеальный фиброз.
4. Обструкция мочевыводящих путей увеличенными лимфоузлами.
5. Острая задержка мочи вследствие увеличения предстательной железы.
6. Окклюзия мочеточников кровяными сгустками.

Аренальная форма ОПН

Аренальная форма ОПН — очень редкая форма, развивающаяся у больных после удаления по жизненным показаниям обеих или единственной почки.

ОПН при хроническом алкоголизме

ОПН может развиваться при хроническом алкоголизме и в этом случае обусловлена следующими причинами:

- нефротоксический острый канальцевый некроз (суррогаты алкоголя, сочетание алкоголя и нестероидных противовоспалительных средств);
- ишемический острый канальцевый некроз;
- некротический папиллит;
- гепато-ренальный синдром.

Патогенез

Основными патогенетическими факторами ОПН являются:

- повреждающее влияние на почку цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и др.), в большом количестве выделяющихся при различных видах шока, особенно при септическом шоке;
- уменьшение почечного (особенно в корковом веществе) кровотока и падение клубочковой фильтрации, развитие ишемии почки (особенно велика роль этого фактора при развитии прerenальной ОПН), уменьшение тубулярного тока;
- уменьшение доставки натрия и воды к дистальным канальцам, находящимся в связи с *macula densa*, что стимулирует секрецию ренина и затем продукцию ангиотензина; это вызывает спазмирование прегломерулярных артерий, тромбоз артерий, усугубляет ишемию почек и уменьшение почечного кровотока;
- шунтирование кровотока через юкстамедулярный слой почек (при резкой констрикции сосудов коры почки кровь попадает в погра-

нический слой между корой и мозговым веществом, т.е. в юкстамадулярный слой), возникает стаз в кровеносной системе, повышается давление в канальцах, что еще больше снижает клубочковую фильтрацию;

- усиление апоптоза эпителия канальцев под влиянием апоптоза активирующих ферментов каспаз и интерлейкин-1- β -конвертирующего энзима;
- развитие **тубулярного** некроза в связи с тем, что к ишемии наиболее чувствительны **дистальные** канальцы; он особенно выражен при развитии ОПН под влиянием **нефротоксических** веществ;
- **обтурация** канальцев слущенным эпителием, который прилипает к поверхности канальцев, благодаря взаимодействию интегринов со специфическими мембранными рецепторами эпителия канальцев;
- **тотальная диффузия клубочкового** фильтрата через стенку **поврежденных** канальцев и сдавление канальцев отеком интерстицием; кроме того, канальцы блокируются клеточным детритом;
- развитие ДВС-синдрома; септический, геморрагический и другие виды шока, приводящие к нефронекрозу, сопровождаются **внутрисосудистой коагуляцией**; нефронекрозу предшествует **преходящий тромбоз клубочковых** капилляров;
- накопление кальция в клетках почечных канальцев с развитием их отека и набухания;
- развитие **пиелоренальных** и **пиеловенозных** рефлюксов при длительной окклюзии **мочевыводящих** путей с последующим **ростом** гидростатического давления в канальцах, происходит отек **интерстиция**, нарушается кровоток в клубочках и канальцах, что **способствует** развитию тубулярного некроза.

Вследствие вышеизложенных патогенетических факторов почки теряют способность поддерживать и регулировать гомеостаз: **нарушается водный баланс** (развивается гипергидратация), **электролитный баланс** (как правило, развивается **гиперкалиемия**, реже — **гипернатриемия**, **гиперхлоремия**), кислотно-щелочное равновесие (появляется метаболический ацидоз), происходит **накопление мочевины**, креатинина, нарушается обмен жиров, углеводов, белков, развивается анемия.

Патоморфология

При обычной световой микроскопии определяется **распространенный** некроз эпителия почечных канальцев, в наиболее тяжелых случаях нарушается целостность **базальной** мембраны канальцев, и **наблюдается** их разрыв (**тубулорексис**). Клубочки не изменены, но при **ренальной** форме ОПН определяются изменения, обусловленные основным заболеванием. С 4–6 дня анурии эпителий почечных канальцев начинает регенерировать, но в тех участках, где наблюдался тубулорексис, развивается склероз.

Клиническая картина

В течении ОПН выделяют следующие периоды:

- начальный или период действия этиологического фактора;
- олигоанурический период;
- период восстановления диуреза;
- период восстановления функции почек.

Начальный период

Начальный период или период действия этиологического фактора продолжается около 1–2 суток.

Клиническая симптоматика зависит от этиологического фактора, так как в этой стадии он еще продолжает действовать. Так, при отравлении ртутью, уксусной эссенцией на первый план выступают признаки поражения желудочно-кишечного тракта в сочетании с шоком; у больных, перенесших тяжелую травму, наряду с местными симптомами выявляются все признаки шока и т.д.

Характернейшие проявления начального периода ОПН:

- коллапс;
- уменьшение диуреза (до 400–600 мл в сутки), иногда диурез почти полностью прекращается (50–60 мл в сутки).

Длительность этого периода (1–2 суток) фактически совпадает с продолжительностью гемодинамических расстройств.

Олигоанурический период

В клинике этого периода на первый план выступают явления почечной недостаточности. Длительность периода олигоанурии от нескольких дней до 3–4 недель (в среднем 12–16 дней). Больные жалуются на общую слабость, отсутствие аппетита, сонливость днем, бессонницу ночью, тошноту, рвоту, икоту, выделение малого количества мочи. Суточный диурез падает до 400–500 мл, возможна анурия (суточный диурез не превышает 50 мл). Объективное исследование больных выявляет следующие характерные проявления.

Кожа

Сухая, шелушащаяся, на коже груди, лба, вокруг носа, рта — кристаллы мочевины.

Система органов пищеварения

Язык сухой, обложен коричневым налетом. Слизистая оболочка полости рта сухая, «лаковая», с изъязвлениями.

Живот при пальпации болезненный в различных отделах в связи с раздражением брюшины, развитием выраженного элиминационного гастрита, колита.

У 10% больных развиваются желудочно-кишечные кровотечения в связи с появлением острых эрозий желудка и кишечника.

Возможно увеличение и значительное нарушение функции печени вплоть до развития печеночной недостаточности.

Сердечно-сосудистая система

Возможно развитие острого миокардита. Он проявляется одышкой, сердцебиениями, болями в области сердца, расширением границ сердца, глухостью сердечных тонов, систолическим шумом мышечного характера, диффузными изменениями ЭКГ (снижение амплитуды зубца Т и смещение интервала S-T книзу от изолинии в нескольких отведениях). Диффузный миокардит может осложниться острой левожелудочковой недостаточностью.

Реже развивается фибринозный перикардит (боли в области сердца, одышка, шум трения перикарда, на ЭКГ конкордантный подъем интервала S-T вверх от изолинии с одновременной вогнутостью книзу). У многих больных перикардит протекает скрыто. Артериальное давление снижено или нормальное.

Система органов дыхания

При аускультации легких определяются жесткое дыхание, застойные мелкопузырчатые хрипы. При выраженной гипергидратации развивается *отек легких*. Наиболее точно и рано можно распознать отек легких с помощью рентгенологического исследования.

В I стадии отека легких — легочный рисунок усилен, отдельные детали нечеткие, смазанные. Корни массивные, малоструктурные. В центральных отделах легких мелкие очаговоподобные округлые тени без тенденции к слиянию.

Во II стадии отека легких — легочный рисунок усилен, петлистотяжистый, на его фоне видны участки затемнения до 0,5 см в диаметре. На отдельных участках они сливаются в округлые очаги до 1–2 см в диаметре.

В III стадии отека легких — определяются крупные сливные очаги затемнения в центральных отделах, которые почти неотделимы от органов средостения. Корни легких плохо дифференцируются и имеют вид «бабочки». Может определяться выпот в плевральных полостях.

Кроме отека легких часто развивается пневмония, которая может абсцедировать.

В тяжелом состоянии в связи с развитием ацидоза появляется дыхание Куссмауля.

Состояние центральной нервной системы

Поражение центральной нервной системы проявляется головными болями, мышечными подергиваниями, судорогами, возможно помрачение сознания.

Электролитные нарушения

В олигоанурической фазе наиболее характерны следующие электролитные нарушения.

- *гиперкалиемия* — связана свнутрисосудистным гемолизом, разрушением тканей, усиленным клеточным катаболизмом. Основные клинические проявления: вялость, парестезии, иногда судорожные

подергивания, снижение артериального давления. На ЭКГ гиперкалиемия проявляется замедлением атриовентрикулярной и внутрисердечной проводимости, увеличением амплитуды зубца Т (его основание сужено, он кажется заостренным), снижением амплитуды зубца R и P, расширением комплекса QRS, экстрасистолией, пароксизмальной тахикардией;

- **гипонатриемия** — возникает вследствие перемещения калия из внутриклеточного сектора во внеклеточное пространство и замены калия в клетках натрием. Развитию гипонатриемии способствуют обильная рвота, понос. Основными проявлениями гипонатриемии являются апатия, сонливость, мышечная слабость, судороги, снижение артериального давления, тахикардия, обмороки при переходе в вертикальное положение;
- **гипернатриемия** бывает редко (обычно при введении больших количеств натрия бикарбоната). Основные ее проявления — отеки и артериальная гипертензия;
- **гипокальциемия** — обусловлена нарушением всасывания кальция в кишечнике, гиперфосфатемией. Основные проявления гипокальциемии: судороги, асфиксия (вследствие спазма гортани), подергивания мышц лица, на ЭКГ — увеличение продолжительности интервала QRST (за счет удлинения сегмента ST). Гипокальциемия часто сочетается с гиперкалиемией;
- **гипохлоремия** — во олигоанурической фазе наблюдается постоянно, возникает за счет рвоты и перемещения хлора из внеклеточного пространства в клетки. Основные симптомы гипохлоремии: слабость, адинамия, артериальная гипотензия, судороги;
- **гипермагниемия** — развивается на 3–4 день олигоанурии и держится на протяжении всего периода олигоанурии. Избыток магния снижает нервно-мышечную возбудимость, больные заторможены, артериальное давление снижается, возможна остановка дыхания;
- **гиперфосфатемия** — является следствием повышенного катаболизма, кроме того, фосфор плохо выводится поврежденными почками и не полностью используется для синтеза АТФ;
- **гиперсульфатемия** — развивается параллельно гиперазотемии, специального лечения не требует.

Нарушение кислотно-щелочного равновесия

Развивается метаболический ацидоз.

Нарушение водного баланса

При ОПН в олигоанурическом периоде чаще всего имеют место внеклеточная гипергидратация и общая гипергидратация.

Внеклеточная гипергидратация имеет следующие клинические проявления:

- легкая степень внеклеточной гипергидратации характеризуется увеличением массы тела;

- средняя степень внеклеточной гипергидратации выражается появлением отеков стоп, голеней, подъемом артериального и венозного давления, перегрузкой малого круга кровообращения (влажные хрипы в легких, усиление прикорневого рисунка, начинающийся отек легких);
- тяжелая степень гипергидратации проявляется асцитом, гидротораксом, гидроперикардом, отеком легких, мозга;
- содержание натрия в крови снижено.

При прогрессировании внеклеточной гипергидратации развивается клеточная гипергидратация, что характеризуется астенией, тошнотой, рвотой, болями в мышцах, суставах, судорогами, отвращением к воде, отсутствием жажды, клиникой отека мозга.

Общая гипергидратация характеризуется сочетанием клиники внеклеточной гипергидратации (отеки, артериальная гипертензия, левожелудочковая недостаточность, отек легких) и клеточной гипергидратации (неврологические расстройства, отек мозга).

Лабораторные данные в олигоанурическом периоде

1. ОАК: гипохромная анемия, гиперлейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, тромбоцитопения, увеличение СОЭ
2. ОАМ: моча темная, снижена плотность мочи, много эритроцитов, клеток почечного эпителия, протеинурия, цилиндрурия.
3. БАК: уменьшение содержания альбумина, повышение уровня α_2 - и γ -глобулинов; гипербилирубинемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипохлоремия, гипермагниемия, гиперфосфатемия, гиперсульфатемия; увеличение содержания аминотрансфераз; повышение содержания мочевины, креатинина, остаточного азота.

Период восстановления диуреза

Этот период характеризуется постепенным увеличением диуреза. Различают фазу начального диуреза (когда количество мочи превышает 500 мл в сутки) и фазу полиурии (количество мочи возрастает ежесуточно на 50–100 мл и достигает 2–3 л и более в сутки). Длительность периода полиурии может колебаться от 20 до 75 дней (в среднем 9–11 дней).

В этом периоде восстанавливается лишь клубочковая фильтрация, а канальцевая реабсорбция еще остается нарушенной. Количество теряемой с мочой воды велико, может составлять до 4–6 л в сутки. В связи с этим клинические проявления периода восстановления диуреза характеризуются преимущественно электролитными нарушениями и дегидратацией.

Нарушения водного баланса

Внеклеточная дегидратация имеет следующие проявления:

- тошнота, рвота;
- выраженная слабость;
- отсутствие аппетита;

- выраженная сухость кожи;
- снижение тонуса глазных яблок;
- нитевидный пульс;
- спавшиеся вены;
- резкое снижение артериального давления, вплоть до коллапса;
- язык очень сухой, но сухость его тотчас исчезает после смачивания водой;
- отсутствует жажда;
- признаки сгущения крови (увеличение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита);
- температура тела снижена;
- **гипонатриемия, гипохлоремия.**

Клеточная дегидратация является результатом потери большого количества жидкости и имеет следующие характерные симптомы:

- тяжелое общее состояние;
- мучительная жажда (!);
- значительная потеря массы тела;
- выраженная сухость слизистой оболочки рта, языка (сухость языка уменьшается только после приема воды внутрь);
- температура тела повышается;
- артериальное давление вначале нормальное, затем снижается;
- тяжелая степень дегидратации проявляется сонливостью, но нередко беспокойством, галлюцинациями, бредом, психозом (обезвоживание нервных клеток);
- **гипернатриемия.**

Общая дегидратация сочетает симптомы внеклеточной дегидратации (астения, гипотония, коллапс, сгущение крови, сморщивание кожи) и клеточной дегидратации (сильная жажда, сухость слизистых оболочек, высокая температура тела, расстройство нервной системы).

Различают 3 клинических стадии обезвоживания:

- I ст.** — дефицит воды 1.5–2 л, т.е. 2% от массы тела — отмечается только жажда;
- II ст.** — дефицит воды 4 л, т.е. 6% от массы тела — жажда резко выражена, слюны мало, большая сухость во рту, слабость, наступает **олигурия**, возможно нарушение психики, повышается температура тела;
- III ст.** — дефицит воды 5–10 л или 7–14% массы тела — все перечисленные симптомы резко выражены, появляются бред, галлюцинации, психозы, возможна кома и смерть.

Электролитные нарушения

Наиболее часто определяются **гипокалиемия**, гипонатриемия-, гипомagneмия.

Гипокалиемия возникает вследствие больших потерь калия с мочой, рвотой. Кроме того, при введении изотонического раствора натрия хлорида с целью уменьшения обезвоживания и дефицита натрия потери калия усиливаются, так как ионы натрия проникают в клетку, **вытес-**

няя калий во внеклеточную жидкость, откуда он при полиурии выводится почками. Клинические проявления **гипокалиемии**:

- вялость, апатия;
- выраженная мышечная слабость вплоть до параличей;
- иногда паралич дыхательной мускулатуры (при тяжелой степени гипокалиемии) и остановка дыхания;
- атония мочевого пузыря;
- тахикардия;
- боли в области сердца;
- артериальная гипотензия;
- расширение границ сердца, негромкий систолический шум в области верхушки сердца, аритмия;
- ЭКГ: снижение, уплощение, расширение зубца Т, при тяжелой гипокалиемии он становится отрицательным, зубец R увеличивается, часто **экстрасистолия**, мерцательная аритмия.

Гипомагниемия проявляется психическими расстройствами, бредом, мышечными подергиваниями, судорогами (в связи с повышением нервно-мышечной возбудимости), аритмиями. Тяжелая гипомагниемия приводит к развитию комы.

Гипонатриемия описана выше.

Постепенно в полиурическом периоде суточное количество мочи уменьшается, приближаясь к нормальному. Плотность мочи повышается. После нормализации водно-электролитных нарушений улучшается общее состояние, исчезает слабость, улучшается аппетит.

Эритропоэз восстанавливается медленно, анемия сохраняется долго.

Лабораторные данные в периоде восстановления диуреза

1. ОАК: гипохромная анемия.
2. ОАМ: плотность мочи снижена, много белка, эритроцитов, цилиндров, эпителиальных клеток.
3. БАК: сохраняется **повышенным** содержание **креатинина**, мочевины; определяются **гипокалиемия**, **гипонатриемия**, **гипохлоремия**, **Гипомагниемия**.

Период анатомического и функционального выздоровления

Принято считать, что этот период начинается с того времени, когда уровень мочевины и креатинина становится нормальным. В этом периоде биохимические и электролитные показатели приходят к норме, нормализуется анализ мочи, восстанавливается функция почек. Период восстановления функции почек может продолжаться 3-12 мес. и даже до 2 лет.

Классификация ОПН

(Е. М. Тареев, 1983)

1. По месту возникновения «повреждения»:
 - 1.1. Преренальная.
 - 1.2. Ренальная.

- 1.3. Постренальная.
2. По этиопатогенезу:
 - 2.1. Шоковая почка — травматический, геморрагический, **гемотрансфузионный**, бактериальный, анафилактический, кардиогенный, ожоговый, операционный шок, электротравма, послеродовый сепсис, прерывание беременности, преждевременная отслойка плаценты, патологическое **предлежание** плаценты, эклампсия в родах, **афибриногенемия**, атоническое кровотечение, обезвоживание и др.
 - 2.2. **Токсическая** почка — результат отравления экзогенными ядами.
 - 2.3. Острая инфекционная почка.
 - 2.4. Сосудистая обструкция.
 - 2.5. Урологическая обструкция.
 - 2.6. **Аренальное** состояние.
3. По течению:
 - 3.1. Инициальный период (период начального действия фактора).
 - 3.2. Период олиго-, анурии (уремии).
 - 3.3. Период восстановления диуреза:
 - 3.3.1. Фаза начального диуреза (диурез больше 500 мл в сутки).
 - 3.3.2. Фаза полиурии (диурез больше 1800 мл в сутки).
 - 3.4. Период выздоровления (с момента нормализации диуреза).
4. По степени тяжести:
 - 4.1. *I ст.* — легкая: увеличение содержания **креатинина** крови в 2—3 раза.
 - 4.2. *II ст.* — средней тяжести: увеличение содержания креатинина крови в 4—5 раз.
 - 4.3. *III ст.* — тяжелая: увеличение содержания креатинина в крови более чем в 6 раз.

Программа обследования

1. Общий анализ крови и мочи, определение **гематокрита**.
2. Суточный диурез и количество выпитой жидкости.
3. Анализ мочи по Зимницкому и Нечипоренко.
4. БАК: общий белок, белковые фракции, билирубин, **аминотрансферазы**, холестерин, **липопротеины**, калий, натрий, кальций, хлориды, мочевины, **креатинин**.
5. Исследование показателей кислотно-щелочного равновесия.
6. Ультразвуковое исследование почек, компьютерная томография.
7. Исследование глазного дна.
8. ЭКГ.
9. Рентгенография легких (диагностика гипергидратации легких).
10. Консультация уролога (при **постренальной ОПН**).

Примеры формулировки диагноза

При оформлении диагноза острой почечной недостаточности указываются заболевание или состояние, послужившее причиной ее раз-

вития, а затем стадия и степень тяжести острой почечной недостаточности.

1. Тотальная правосторонняя пневмония, тяжелая форма. **Инфекционно-токсический шок**. Острая почечная недостаточность средней степени тяжести, **олигоанурическая** стадия.

2. Отравление грибами. Острая почечная недостаточность, легкой степени, стадия восстановления диуреза.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — патологический **симптомокомплекс**, обусловленный резким уменьшением числа и функции нефронов, что приводит к нарушению экскреторной и инкреторной функции почек, гомеостаза, расстройству всех видов обмена веществ, кислотно-щелочного равновесия, деятельности всех органов и систем. Число больных, страдающих ХПН, составляет примерно 150-200 на 1 млн населения.

Этиология

Основными причинами ХПН являются:

1. Поражение клубочков, канальцев, интерстиция почек: **хронический гломерулонефрит**, **подострый гломерулонефрит**, **хронический интерстициальный нефрит**, **хронический пиелонефрит**, **туберкулез** и **амилоидоз почек**.
2. Врожденные заболевания почек: **поликистоз**, **гипоплазия**, синдром Альпорта (наследственный гломерулонефрит с прогрессирующей почечной недостаточностью в сочетании с понижением остроты слуха и реже — зрения), синдром Фанкони (**нефропатия дегенеративно-диспластического типа с полидипсией, полиурией, гипоизостенурией**, отставанием в физическом развитии и постепенно прогрессирующей почечной недостаточностью) и др.
3. Системные заболевания: системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит, дерматомиозит, узелковый периартериит, геморрагический **васкулит** и другие системные **васкулиты**, периодическая болезнь, миеломная болезнь.
4. Заболевания сердца и сосудов: гипертоническая болезнь, злокачественная артериальная **гипертензия**, стеноз почечных артерий (**фибромускулярный, атеросклеротический, интрамуральный**).
5. Эндокринные заболевания и нарушение обмена веществ (сахарный диабет, гиперпаратиреоз, подагра).
6. **Обструктивные** заболевания верхних (камни, опухоли, забрюшинный фиброз) и нижних (аномалии шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, стриктуры уретры, аденома и рак предстательной железы, рак мочевого пузыря) мочевых путей с присоединением хронического пиелонефрита. Самыми частыми из перечисленных заболеваний, приводящих к ХПН, являются хронический гломерулонефрит и хронический пиелонефрит.

Патогенез

Под влиянием этиологических факторов уменьшаются количество функционирующих нефронов и **клубочковая фильтрация**, развиваются **фибропластические процессы** с замещением нефронов соединитель-

ной тканью; в сохранившихся нефронах имеет место компенсаторная гиперфилтрация, что способствует их прогрессирующему поражению и усугублению структурных изменений. Повышенная нагрузка на функционирующие нефроны является основным неиммунным механизмом прогрессирования ХПН. Резкое снижение массы действующих нефронов при ХПН обуславливает развитие следующих основных патогенетических факторов:

1. *Нарушение выделительной функции почек* и задержка в организме продуктов азотистого обмена — мочевины, креатинина, мочевой кислоты, фенола, индола и др., токсическое влияние этих веществ на ЦНС и другие органы и ткани. В последние годы принято считать, что задержка в организме мочевины и креатинина играет небольшую роль в развитии клинических проявлений ХПН. В настоящее время большее значение в качестве «уремических токсинов» придается таким продуктам белкового метаболизма, как гуанидин и его производные (метилгуанидин, диметилгуанидин, гуанидин-янтарная кислота, гуанидин-уксусная кислота), полиамины, миоинозитол, β -аспартилглицин, а также веществам с молекулярной массой от 300 до 5 000 дальтон (так называемые «средние молекулы»). В состав пула «средних молекул» входят остатки аминокислот, полипептиды, олигосахара, производные глюкуроновых кислот, спиртов и др. вещества. «Средние молекулы» оказывают токсическое действие на органы и системы и подавляют реакции клеточного иммунитета.
2. *Нарушение водного баланса* имеет важное значение в развитии клиники ХПН. Механизм этих нарушений включает анатомическое повреждение мозгового слоя почки, снижение чувствительности собирательных трубочек к вазопрессину, развитие осмотического диуреза в оставшихся нефронах. Уцелевшие нефроны функционируют в условиях повышенной осмотической нагрузки и должны вывести в минуту значительно больше растворимых веществ, чем нормальные нефроны, для чего им необходимо увеличить объем выводимой мочи. Поэтому уже на ранних стадиях ХПН нарушается способность почек к концентрации мочи, развивается полиурия, теряется нормальный ритм выведения мочи, появляется никтурия. Постепенно снижается относительная плотность мочи, развиваются изостенурия, затем гипостенурия. В полиурической фазе развиваются симптомы дегидратации. В дальнейшем теряется способность почки к разведению мочи, в терминальном периоде количество мочи резко уменьшается, возможны клинические проявления гипергидратации.
3. *Нарушение электролитного баланса.* В норме почки фильтруют в сутки около 550-600 г и выделяют с мочой 3-6 г натрия. При ХПН достаточно долго почки сохраняют способность выделять с мочой натрия в количестве, приблизительно равном поступившему, несмотря на снижение количества действующих нефронов, за счет адаптивного резкого снижения реабсорбции натрия в канальцах и повыше-

ния экскретируемой фракции натрия. По мере прогрессирования ХПН механизмы адаптации натриевого гомеостаза истощаются, почки теряют способность сохранять натрий, может развиваться клиника солевого истощения, что проявляется слабостью, отсутствием аппетита, артериальной гипотензией, резким снижением функции почек. Последнее обусловлено тем, что при продолжающейся потере натрия с мочой развивается **гипонатриемия**, уменьшается объем внеклеточной жидкости, **гипотензия** может стать выраженной, компенсаторно резко суживаются сосуды почек и тем самым усугубляется нарушение почечных функций. У многих больных в терминальной стадии ХПН наблюдается задержка натрия в организме, развивается гипернатриемия, что может стать важной причиной выраженной артериальной **гипертензии**, осложняющей течение ХПН. У большинства больных с ХПН почки длительное время поддерживают нормальный калиевый баланс, так как экскреция калия остается равной суточному поступлению его в организм за счет повышения выделения калия **дистальными** канальцами. Нормальное содержание калия в крови сохраняется до тех пор, пока суточный диурез превышает 600 мл. При прогрессировании ХПН нарушения калиевого гомеостаза проявляются развитием **гиперкалиемии** или реже — **гипокалиемии**. **Гиперкалиемия** наблюдается при терминальной почечной недостаточности в стадии **олигоанурии** или при выраженном ацидозе. Ее развитию способствует применение калийсберегающих диуретиков. **Гипокалиемия** более характерна для ранних полиурических стадий ХПН или для преимущественно канальцевой формы ХПН. Развитию гипокалиемии способствуют недостаточное поступление калия с пищей, а также применение калийуретических диуретиков.

Большие изменения при ХПН претерпевает также **фосфорно-кальциевый обмен**. Почки играют важную роль в регуляции кальция — под влиянием фермента **1-гидроксилазы** в почках происходит превращение **холекальциферола** в активную форму витамина D_3 — **кальцитриол**, под влиянием которого усиливается всасывание кальция в кишечнике. Нарушение образования **кальцитриола** в почках при ХПН приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике и **гипокальциемии**, которая по мере прогрессирования почечной недостаточности становится все более выраженной. **Гипокальциемия** стимулирует продукцию **паратгормона**, развивается вторичный гиперпаратиреоз, играющий с одной стороны, компенсаторную роль (под влиянием паратгормона повышается содержание кальция в крови), с другой стороны — выраженную патологическую роль (развивается системный остеопороз, остеомалация, деформация костей, **полинейропатия**; кроме того, некоторые специалисты считают паратгормон, продуцируемый в избытке, «универсальным уремическим токсином»). Рецепторы к паратгормону обнаружены не только в костной ткани и почках, но практически во всех органах и тканях, что позволяет проявлять паратгормону в условиях высокой

его концентрации свое действие как уремического **токсина**. Наряду с **гипокальциемией** при ХПН развивается выраженная **фосфатемия**, что в свою очередь снижает всасывание кальция в кишечнике.

4. *Нарушение кислотно-щелочного равновесия.* При снижении клубочковой фильтрации до уровня менее 25% нормального нарушается способность почек регулировать кислотно-щелочное равновесие, и развивается метаболический ацидоз. При ХПН ацидоз обусловлен следующими основными факторами:
 - снижение (примерно на 40% и более) экскреции с мочой кислотных валентностей;
 - выраженная потеря бикарбонатов с мочой вследствие нарушения их реабсорбции в канальцах;
 - нарушение способности канальцев **секретировать** водородные ионы;
 - снижение клубочковой фильтрации, что приводит к изменению количества поступающих в канальцы бикарбонатов, фосфатов и других буферных соединений с последующим расстройством транспорта ионов натрия, водородных и других ионов через стенку канальцев.
5. *Гормональные нарушения у больных ХПН.* Почки принимают активное участие в поддержании гормонального гомеостаза, участвуя в метаболизме гормонов. Кроме того, в почках синтезируются гормоны эритропоэтин, стимулирующий **кровотворение**, и ренин, участвующий в регуляции артериального давления. У многих больных с ХПН нарушен углеводный обмен, что выражается в гипергликемии, нарушении толерантности к глюкозе, нередко в гиперинсулинемии, увеличении **глюконеогенеза**. Указанные изменения обусловлены нарушением рецепторов к инсулину в периферических тканях и снижением чувствительности тканей к инсулину, а также нарушением деградации и почечного метаболического клиренса инсулина. У больных с тяжелой стадией ХПН развивается поражение репродуктивной системы — синдром уремического гипогонадизма: метаболические расстройства при ХПН нарушают продукцию тестостерона **тестикулами**, снижают периферическую чувствительность тестисов к **тропным** гормонам гипофиза, выраженные морфологические изменения в почках снижают деградацию в них **пролактина**; **гиперпролактинемия** блокирует действие **гонадотропинов** на половые железы и превращение тестостерона в его активную форму **дигидротестостерон**.
6. *Развитие анемии при ХПН* усугубляет ее клинические проявления. Анемия обусловлена влиянием следующих факторов.
 - уменьшение продукции **эритропоэтина**, который образуется в эпителии канальцев или в юктагломерулярном аппарате, что приводит к недостаточной продукции эритроцитов в костном мозге и снижению интенсивности эффективного **эритропоэза** (функционально активных эритроцитов);
 - увеличение образования ингибитора эритропоэза (предполагается, что он вырабатывается в селезенке и угнетает **эритроидный** росток костного мозга);

- функциональная неполноценность костного мозга, а в некоторых случаях — его **гипо-** и аплазия;
 - усиление гемолиза эритроцитов, в том числе в костном мозге, укорочение длительности их жизни;
 - влияние «уремических токсинов» (включая «средние молекулы», паратгормон и др.), которые вызывают укорочение длительности жизни эритроцитов и другие нарушения их функции;
 - нарушение всасывания в кишечнике на фоне уремического энтероколита и недостаточное содержание в пище железа, витаминов B_{12} , B_6 , фолиевой кислоты, меди, кобальта, белков);
 - кровопотери в связи с нарушением при ХПН функции тромбоцитов (снижение агрегации тромбоцитов, увеличение длительности их жизни) под влиянием уремических токсинов, а также под влиянием повышенной продукции **простаглицлина**, угнетающего агрегацию тромбоцитов.
7. *Нарушение функции почечной **прессорно-депрессорной** системы* — повышение продукции ренина и понижение — **простаглицлинов**, снижающих артериальное давление, что способствует развитию артериальной **гипертензии**.

Патоморфология

Для ХПН характерно постепенное сморщивание и уменьшение размеров почек, **мозаичность** морфологических изменений, т.е. сочетание **склерозированных** клубочков и канальцев с гипертрофированными клубочками и расширенными канальцами с очагами фиброза межзубчатой ткани. При ХПН количество почечных клубочков уменьшается до 200-400 тыс. вместо 2 млн у здоровых людей. Гипертрофия оставшихся клубочков происходит в связи с их неспособностью к регенерации погибающих нефронов и необходимостью компенсировать функцию склерозированных **нефронов**. Склероз клубочков сопровождается **запустеванием** соответствующих канальцев, эпителий которых атрофируется. В отличие от клубочков, канальцы способны к регенерации. Новые канальцы имеют эмбриональный тип строения. Наряду с атрофированными канальцами в форме трубочек встречаются гипертрофированные канальцы, а также небольшие кисты. Межуточная ткань почки увеличена, наблюдается разрастание соединительной ткани с образованием рубцов. Развиваются **гиалиноз** и **липоидоз** стенок **артериол**, облитерация мелких ветвей.

Клиническая картина

Для ХПН характерно медленно прогрессирующее течение с периодами ухудшения и ремиссии, нередко с многолетним периодом относительной компенсации. Среди причин, вызывающих обострение и ухудшение течения ХПН, следует назвать: обострение основного патологического процесса в почках (**гломерулонефрита**, **пиелонефрита** и др.), **интеркуррентные** инфекции (**грипп**, отит, пневмония, ангина, холецистит и др.), пищевые **токсикоинфекции**, хирургические вмешательства

ства, **гемотрансфузионные** реакции и др. Вышеперечисленные причины могут и впервые вызвать азотемию у больного.

В **начальном** периоде ХПН клиническая картина, как правило, определяется основным заболеванием, но, кроме того, больные жалуются на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, сонливость, апатию, снижение аппетита. К ранним признакам ХПН относятся также **полиурия** и **никтурия**. Довольно рано может развиваться анемия, которая усугубляет субъективные проявления начального периода ХПН. Анемия обуславливает бледность кожи и видимых слизистых оболочек в начальном периоде ХПН. При **прогрессировании** ХПН клиническая картина становится более яркой и характеризуется рядом синдромов.

Астенический синдром

Больных беспокоят слабость, быстрая утомляемость, вялость, нередко выраженная апатия, значительное ограничение, а в далеко зашедших случаях и полная утрата трудоспособности.

Дистрофический синдром

Больные, особенно в терминальной стадии, жалуются на сухость и мучительный зуд кожи, связанный с выделением через кожу кристаллов мочевины, которая иногда видна в виде своеобразного «иней».

Больные отмечают также выраженную мышечную слабость, значительное похудание. При осмотре обращают на себя внимание сухость кожи, ее своеобразный бледно-желтоватый, а далее желтовато-бронзовый **оттенок**, что связано с отложением в коже **урохромов**. Часто видны следы расчесов в связи с выраженным кожным зудом. Из-за раздражения кожи нередко возникают гнойничковые заболевания. Относительно редко при осмотре больных отмечаются геморрагии на коже. Лицо одутловато, бледно-серого или землисто-серого цвета. Мышцы **атрофичны**, сила и тонус их резко снижены. Характерно похудание, возможна настоящая кахексия.

Желудочно-кишечный синдром

Является характерным проявлением ХПН, обусловлен интоксикацией и поражением системы органов пищеварения. Симптоматика желудочно-кишечного синдрома **следующая**. сухость и горечь во рту, неприятный металлический привкус во рту, отсутствие аппетита, тошнота и рвота (не всегда связанные с приемом пищи), тяжесть и боли в подложечной области после еды («уремический **гастрит**»), поносы («уремический энтероколит»), возможно повышение кислотности желудочного сока (**засчет** снижения разрушения **гастрина** в почках), в дальнейшем — обычно снижение; в поздних стадиях ХПН могут быть желудочно-кишечные кровотечения, стоматит, паротит, выраженный энтероколит, панкреатит, нарушение функции печени. Приблизительно у половины больных **отмечается жажда**, причем она не провоцируется приемом мочегонных средств. У некоторых больных бывает мучительная икота.

Сердечно-сосудистый синдром

Закономерно наблюдается у больных с ХПН. Прежде всего практически у 100% больных выявляется артериальная гипертензия, выраженность которой существенно колеблется, нередко она может приобретать характер злокачественной гипертензии. Следствием артериальной гипертензии являются: головные боли, боли в области сердца, снижение или даже потеря зрения (в связи с развитием ретинопатии, кровоизлияниями, плазморрагиями на глазном дне, отеком, иногда отслойкой сетчатки), гипертрофия и дилатация левого желудочка. Тяжелая степень артериальной гипертензии может осложниться кровоизлиянием в мозг, левожелудочковой недостаточностью с картиной сердечной асты и отека легких.

У 70% больных с ХПН имеется поражение миокарда по типу миокардиодистрофии.

Поражение миокарда у больных с ХПН (миокардиодистрофия, «уремическая кардиопатия») проявляется болями в области сердца постоянного характера, одышкой, сердцебиениями, перебоями в области сердца, расширением левой границы сердца, глухостью тонов сердца, в тяжелых случаях — левожелудочковой недостаточностью (ритм галопа, сердечная астма, отек легких), изменениями конечной части ЭКГ (снижение амплитуды зубца Т, смещение интервала ST книзу от изолинии).

В терминальной стадии ХПН развивается перикардит (фибринозный или экссудативный). Он проявляется интенсивными постоянными болями в области сердца (фибринозный перикардит), усиливающимися при кашле, глубоком вдохе; одышкой, набуханием шейных вен, правожелудочковой недостаточностью (экссудативный перикардит); шумом трения перикарда (выслушивается в области абсолютной тупости сердца при фибринозном перикардите и может исчезать при экссудативном перикардите); конкордантным подъемом интервала ST с одновременной его вогнутостью (при фибринозном перикардите) или диффузным снижением вольтажа зубцов ЭКГ (при экссудативном перикардите). До лечения программным гемодиализом появление перикардита (шума трения перикарда) считалось крайне плохим прогностическим признаком (шум трения перикарда — «похоронный звон»). Применение гемодиализа уменьшило прогностическую значимость перикардита, однако привело к появлению редко встречающегося при естественном течении уремии хронического констриктивно-го перикардита.

Плевро-пульмональный синдром

Поражение легких при ХПН может проявиться в виде следующих форм:

- уремический пневмонит;
- нефрогенный отек легких;
- острые пневмонии.

Уремический пневмонит характеризуется мелкоочаговым типом процесса (вовлекаются 5–20 альвеол), выраженными расстройствами кровообращения в мелких сосудах (стаз, спазм капилляров, небольшие экстрavasаты), **интерстициальным** отеком с **моноцитарными** инфильтратами, пролиферацией гранулярных клеток, заполнением альвеол **глыбками гиалина**. В **патогенезе** уремического **пневмонита** ведущее значение придается местному расстройству кровообращения. Клинически уремический пневмонит проявляется сухим кашлем, коробочным оттенком перкуторного звука, жестким или ослабленным везикулярным дыханием, иногда небольшим количеством сухих или влажных хрипов, усилением легочного рисунка на рентгенограмме легких.

У 20–60% и даже 70% больных наблюдается **нефрогенный** отек легких. Ведущую роль в его развитии играют гипергидратация, повышение проницаемости капилляров и артерий бронхов. Клинически нефрогенный отек легких может протекать латентно или проявляться одышкой или приступами удушья, нередко возникающими по ночам, кашлем с отделением мокроты, иногда пенистой, розовой. Больной занимает вынужденное сидячее или полусидячее положение, покрыт холодным потом, у него имеется выраженный акроцианоз, резко снижено артериальное **давление**, пульс частый, может быть нитевидным, аритмичным, тоны сердца глухие, возможен ритм галопа; при **auscultации** легких определяется большое количество влажных хрипов, преимущественно в нижних отделах. Для своевременной диагностики **нефрогенного** отека легких необходимы ежедневный контроль за массой тела (существует четкий параллелизм между появлением **клиники** нефрогенного отека легких и увеличением массы тела на 3–6 кг), а также рентгенография легких. Последнее исследование обязательно при нарастании одышки или появлении удушья. Выделяют три рентгенологические стадии отека легких:

- 1 *ст.* — усиление легочного рисунка, мелкие очаговые тени в центральных отделах легких, увеличение корней легких;
- 2 *ст.* — дальнейшее увеличение корней легких, очаговые тени местами сливаются между собой, достигая 2 см в диаметре;
- 3 *ст.* — в области корней обширные **облаковидные** тени в виде бабочки, почти неотделимые от органов средостения, возможно появление разбросанные по всем легочным полям очаговых теней.

Больные **ХПН** в большой степени предрасположены к острым пневмониям, **которые**, как правило, дают типичную клиническую картину.

У ряда больных с **ХПН** может развиваться уремический плеврит. Фиброзный плеврит проявляется интенсивными болями в грудной клетке, усиливающимися при дыхании, кашле, ослаблением везикулярного дыхания на соответствующей стороне (в связи с ограничением дыхательной экскурсии легкого из-за выраженной боли), шумом трения плевры. **Экссудативный** плеврит характеризуется выраженной одышкой, цианозом, резким ослаблением везикулярного дыхания на стороне поражения вплоть до полного его исчезновения, появлением тупого звука при перкуссии легких.

Костно-суставной синдром

Чрезвычайно характерен для ХПН, причем его частота нарастает в последние годы, что связано с использованием активных методов лечения, продлением жизни больных. Костная патология до начала лечения выявляется у 15% больных с ХПН, через 6 месяцев гемодиализной терапии — у 53%, а через 18–24 мес. — у 94% больных. Поражение скелета и мягких тканей, развивающееся вследствие нарушения фосфорно-кальциевого обмена у больных ХПН, называется также почечной **остеодистрофией**.

В настоящее время почечные **остеодистрофии** делят на две большие группы: почечная фиброзная **остеодистрофия** (или фиброзный остеит, вторичный **гиперпаратиреоз**) и почечная **остеомаляция**.

Почечная фиброзная остеодистрофия (вторичный гиперпаратиреоз)

Основными факторами, способствующими развитию почечной фиброзной остеодистрофии, являются **гипокальциемия** и снижение уровня ионизированного кальция в сыворотке крови (вследствие прекращения продукции активных метаболитов витамина D в почках и связанного с этим уменьшением всасывания кальция в кишечнике, а также в связи с ограничением потребления кальция с пищей); вторичная гиперфункция **паращитовидных желез** и гиперсекреция паратгормона, связанная с **гипокальциемией**, замедленным разрушением паратгормона сморщенными почками; падение клубочковой фильтрации и развитие вследствие этого **гиперфосфатемии**, что реципрочно снижает уровень ионизированного кальция в крови и повышает продукцию паратгормона.

Больные жалуются на боли в костях, усиливающиеся при движениях, мышечную слабость, переломы ребер, реже трубчатых костей, боли в позвоночнике в связи с компрессией позвонков, интенсивный кожный зуд (за счет отложения в коже **фосфорно-кальциевых солей**). С течением времени возможно резкое ограничение подвижности больного (за счет выраженной мышечной слабости, а также вследствие значительного ограничения подвижности суставов в связи с отложением кальция в околосуставной ткани).

Рентгенологические для вторичного **гиперпаратиреоза** характерны более или менее обширные **кистозные** разрушения костей, **субпериостальная резорбция** (наиболее типичная локализация — средние фаланги пальцев рук, латеральный конец ключицы, лонное сращение, задне-верхний край ребер).

При вторичном **гиперпаратиреозе** часто обнаруживаются отложения кальция фосфата в мягких тканях, различных органах, стенках сосудов (метастатическая кальцинация). Процессу метастатической кальцинации способствуют повышение уровня **фосфора** в сыворотке крови, **алкалоз**, развивающийся во время гемодиализа, локальное повреждение тканей. В периферических сосудах **кальцинаты** обнаруживают преимущественно в медиальной оболочке в отличие от атеросклероза,

при котором **кальцинаты** локализуются в интимах. Наиболее часто подвергаются кальцинации лучевая, локтевая **артерии**, **сосуды** голени и кисти. Кальцинаты в легких и миокарде, обычно не выявляемые рентгенологически, могут приводить к тяжелым нарушениям функции дыхания и аритмиям.

Почечная остеомалация

Почечная остеомалация у больных с ХПН характеризуется ослаблением минерализации костей. В возникновении почечной остеомалации имеют значение следующие факторы: дефицит активной формы витамина D и **гипокальциемия**, нарушение обмена фосфатов и магния, недостаточная инсоляция, присутствие в воде фтора, алюминия и магния, влияющих на процессы минерализации костей, применение ряда препаратов, например, **противосудорожных**, тормозящих продукцию **кальцитриола** и др. Больные, страдающие почечной остеомалацией, жалуются на боли в костях и суставах. Недостаточное обызвествление большой массы **остеоида** ведет к размягчению костей, развитию деформаций и патологических переломов. У подростков с ХПН отмечаются замедление роста, **кифосколиоз**, деформация костей таза и конечностей. Рентгенологически типичны остеопороз, зоны Лоозера — симметричные участки просветления кости в местах максимальной механической нагрузки (лонных и седалищных костях, медиальном крае шейки бедра, малом вертеле, ключице, ребрах, длинных трубчатых костях). Указанные изменения в костях и суставах значительно чаще встречаются у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе.

Для подтверждения **ренальной остеодистрофии**, особенно в ранних стадиях, можно использовать биохимические исследования. При этом обычно выявляют снижение содержания в крови кальция, **кальцитриола**, повышение — фосфора, почти всегда увеличение содержания в крови магния, повышение уровня **иммунореактивного паратгормона**, щелочной **фосфатазы**, **гидроксипролина**, циклического **аденозинмонофосфата**.

Синдром эндокринных дисфункций

Гормональные дисфункции, как правило, характерны для выраженной (иногда конечной) стадии ХПН. Изменения уровней гормонов в плазме крови больных представлены в табл. 93.

Эндокринные дисфункции имеют большое клиническое значение и способствуют развитию ряда метаболических нарушений. В частности, нарушение метаболизма витамина D и вторичный **гиперпаратиреоз** обуславливают развитие костно-суставного синдрома (см. выше). Снижение секреции тестостерона и повышение содержания в крови **пролактина** вызывает развитие у мужчин **гипогонадизма** и импотенции. Изменение уровня **гонадотропинов** и **гиперпролактинемия** у женщин вызывает нарушение менструального цикла. Нарушение функции **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы** способствует развитию

Табл. 93. Типичные изменения гормонов плазмы при ХПН
(С. И. Рябов, 1982)

Гормоны	Характер изменений
Гормон роста	Повышен
Фолликулостимулирующий гормон	Повышен
Кальцитонин	Повышен
Гастрин	Повышен
Глюкагон	Повышен
Инсулин	Повышен
Лютеинизирующий гормон	Повышен
Паратиреоидный гормон	Повышен
Прولاктин	Повышен
Тестостерон	Снижен
Тироксин	Не изменен или повышен
Трийодтиронин	Не изменен или повышен

артериальной гипертензии и электролитным нарушениям. Дефицит эритропоэтина способствует развитию нефрогенной анемии. С эндокринными дисфункциями связаны также и метаболические нарушения — изменения белкового, углеводного и жирового обмена, что проявляется гиперлипидемией, гипертриглицеридемией, снижением синтеза белка, нарушением толерантности к глюкозе. Последняя обусловлена инсулинорезистентностью периферических тканей, повышением содержания в крови контринсулярных гормонов.

Причины, приводящие к снижению содержания в крови мужчин с ХПН тестостерона, описаны в разделе «Патогенез» данной главы; причиной повышения в крови уровня паратгормона, как указывалось ранее, является гипокальциемия; повышение уровня в крови других гормонов у больных с ХПН объясняется уменьшением не только деградации, но и экскреции этих гормонов больными почками.

Анемический синдром

Эритропоэз при ХПН нарушается достаточно рано, что проявляется анемией. Основные механизмы развития анемии при ХПН описаны в разделе «Патогенез». Частота анемии меняется в зависимости от выраженности уремии и формы заболевания. Анемия выявляется в среднем у 25% больных еще до азотемии. Однако затем частота ее нарастает, и при уровне креатинина сыворотки крови выше 0.45 ммоль/л анемия обнаруживается у всех больных. Выраженность анемии коррелирует с уровнем креатинина, мочевины, клубочковой фильтрации. Согласно И. Е. Тареевой (1986), ее обнаруживают у 80% больных при снижении клубочковой фильтрации до 30–35 мл/мин (содержание креатинина 0.26–0.35 ммоль/л) и у 100% больных при уровне креатинина 0.7 ммоль/л. Вследствие анемии развиваются дистрофические изменения в органах и тканях, снижается толерантность к физическим нагрузкам.

Синдром поражения центральной и периферической нервной системы

При поражении центральной нервной системы появляются головная боль, апатия, сонливость или, наоборот, немотивированное возбуждение и эйфория, неспособность сосредоточиться, двигательное возбуждение, мышечные фибрилляции, паркинсоноподобные явления и в конечном счете, отек мозга с эclamпсическими судорогами и комой. Поражение периферической нервной системы характеризуется полинеиропатиями, нарушением рефлексов, парезами.

Нарушение кислотно-щелочного равновесия

Наиболее типично для ХПН развитие метаболического ацидоза. Обычно это обусловлено угнетением секреции ионов водорода, образованием в канальцах почек аммиака и повышенным выделением гидрокарбонатов. В этой ситуации в связи с уменьшением во внеклеточном водном пространстве концентрации HCO_3 развивается метаболический ацидоз. По механизму возникновения и ведущим патофизиологическим признакам различают гломерулярный и канальцевый ацидозы.

Гломерулярный ацидоз развивается при заболеваниях почек с преимущественным поражением клубочков, в первую очередь при хронических нефритах. Метаболический ацидоз в этих случаях наблюдается в сравнительно поздних стадиях заболевания. Когда клубочковая фильтрация оказывается ниже 20 мл/мин, почки не в состоянии вывести образовавшийся в организме избыток H^+ , развивается положительный водородный баланс.

Появление почечного ацидоза на фоне ХПН усугубляет некоторые клинические признаки. С ацидозом связаны выраженная слабость, отсутствие аппетита, тошнота, одышка при незначительных движениях, а иногда и в состоянии покоя. В последних стадиях ацидоза наблюдается дыхание Куссмауля.

Канальцевый ацидоз развивается при заболеваниях, поражающих преимущественно канальцы почек — хроническом пиелонефрите, интерстициальном нефрите и др. При этих заболеваниях вследствие поражения канальцев имеют место недостаточная реабсорбция бикарбонатов, угнетенный синтез и выведение аммиака, в связи с этим уменьшение выведения калия и хлора, нарушение обмена ионов водорода. Канальцевый ацидоз сочетается с гиперкалиемией и повышением содержания хлора. Канальцевый ацидоз более выражен и более устойчив, чем клубочковый, поэтому гипервентиляция в состоянии покоя проявляется ранее и тяжелее.

Электролитные нарушения

Прежде всего, нарушения касаются натрия и калия. Концентрация калия при ХПН имеет тенденцию к повышению. Однако при ранних стадиях ХПН изменения концентрации калия в крови не очень существенны и не требуют коррекции. При выраженных стадиях ХПН, осо-

бенно в терминальной фазе, наблюдается **гиперкалиемия**, что может привести к **брадикардии**, **атриовентрикулярной блокаде** и даже остановке сердца. Гиперкалиемия вызывает характерные изменения ЭКГ: синусовую **брадикардию**, различные степени атриовентрикулярной блокады, вплоть до полной, изменения зубца Т (он становится высоким, остроконечным, с суженным основанием, однако тяжелая гиперкалиемия может привести к снижению амплитуды зубца Т). Таким образом, при ХПН обязателен динамический контроль за ЭКГ.

Концентрация натрия в крови меняется незначительно, хотя в целом имеется тенденция к его снижению, особенно при неоправданно строгом соблюдении бессолевой диеты.

Динамика концентрации хлора незначительна. При неукротимых рвотах и поносах может появиться **гипохлоремия**, что способствует усилению слабости, снижению аппетита. В терминальном состоянии часто отмечается тенденция к **гиперхлоремии (гиперхлоремический ацидоз)**, который чаще выявляется при поражении канальцев).

Концентрация кальция в крови при ХПН всегда отчетливо снижается, **гипокальциемия** особенно характерна и, как правило, более выражена при различных **тубулоинтерстициальных** поражениях, в том числе при пиелонефритах.

Концентрация магния в крови больного, как правило, несколько **повышена**.

Содержание фосфора в крови больного также имеет тенденцию к повышению.

Нарушения водного баланса

Нарушения **гомеостаза** жидкостей тела представляют собой одно из наиболее частых и ранних проявлений ХПН и выражаются в **полиурии, никтурии, гипоизостенурии** (Г. Маждраков, 1980). В начальных стадиях ХПН потеря концентрационной способности почек компенсируется повышением диуреза. В большей части случаев эта компенсация является временной. С течением времени при дальнейшем развитии процесса почки теряют способность концентрировать и выделять достаточное количество мочи. У значительного числа больных с ХПН **полиурия** сочетается с **никтурией**.

Полиурия может в некоторых случаях вызвать состояние дегидратации, этому особенно способствуют рвота, понос, высокая температура. Выраженная дегидратация проявляется сухостью кожи, языка, спавшимися венами, снижением артериального давления, массы, при присоединении клеточной дегидратации появляется мучительная жажда. В связи с **егидратацией** может наступить сгущение крови с последующим повышением концентрации задерживаемых токсических веществ и ухудшением состояния больных. **Полиурическая** фаза ХПН сравнительно часто наблюдается у больных хроническим пиелонефритом.

Однако по мере **прогрессирования** ХПН развиваются задержка воды и синдром гипергидратации. При легкой **степени** внеклеточной гипергидратации отмечается увеличение массы тела, при средней степени —

появляются отеки в области стоп, голеней, повышение венозного давления, признаки перегрузки малого круга кровообращения (влажные хрипы в нижних отделах легких, усиление прикорневого рисунка легких на рентгенограмме, начинающийся отек легких); тяжелая степень гипергидратации проявляется выпотом в серозных полостях (асцит, гидроторакс, гидроперикард), отеком легких, мозга. В связи с большой клинической важностью нарушений водного обмена у больных с ХПН необходимо ежедневно тщательно измерять количество вводимой в организм жидкости и суточный диурез.

Лабораторные данные

Наиболее надежными показателями, отражающими деятельность почек и выраженность почечной недостаточности, являются **креатининемия** в сопоставлении с **креатининурией** и **клубочковой фильтрацией**. Нормальное содержание креатинина в крови — 0,08–0,1 ммоль/л.

Нормальная **клубочковая фильтрация** по эндогенному креатину (проба Реберга-Тареева) — 80–120 мл/мин. Стойкое падение клубочковой фильтрации до 40 мл/мин указывает на выраженную ХПН, снижение ее до 15–10–5 мл/мин — на развитие терминальной уремии (Е. М. Тареев). Удвоение содержания в крови креатинина соответствует снижению клубочковой фильтрации на 50%. Как правило, **гиперкреатининемия** хорошо коррелирует со степенью выраженности нефрогенной анемии.

Суточное выделение креатинина с мочой — 1–3,2 г/сут. При ХПН эта величина снижается.

Некоторые специалисты по-прежнему предлагают определять при ХПН *остаточный азот крови*. Его величина в норме составляет 14,3–28,5 ммоль/л. Основные компоненты остаточного азота приведены в табл. 94.

В остаточном азоте наибольшее значение имеет мочевины (60%). Концентрация мочевины в крови при ХПН может повышаться даже при отсутствии заметного повышения остаточного азота. Это связано с тем, что процент азота в молекулярной массе мочевины невелик, всего лишь 46,6. В связи с этим при отчетливом повышении содержания мочевины по сравнению с верхним уровнем нормы повышение остаточного азота может оказаться мало выраженным. Мочевина представляет ту часть остаточного азота, которая рано задерживается при ХПН. В связи

Табл. 94. Основные компоненты остаточного азота крови

Показатель	Нормальное значение
Мочевина	2,5–8,32 ммоль/л
Креатинин	0,08–0,1 ммоль/л
Индикан	0,87–3,13 ммоль/л
Аммиак	11–35 ммоль/л — оптический тест, по Конвею — 29–79 мкмоль/л
Креатин	13–53 мкмоль/л — мужчины, 27–71 мкмоль/л — женщины
Мочевая кислота	0,12–0,24 ммоль/л

с вышеизложенным большое значение в диагностике ХПН придается определению содержания в крови мочевины и меньшее — определению уровня остаточного азота. При ХПН *снижается также выделение мочевины с мочой* (норма 20–35 г/сутки).

Нарастание концентрации индикана в крови характерно для ХПН и отражает тяжелое нарушение функции почек.

При далеко зашедшей почечной недостаточности возможно *повышение содержания в крови мочевой кислоты* (нефрогенная гиперурикемия), что может обусловить появление симптомов подагры.

Мочевой синдром при ХПН обусловлен заболеванием, лежащим в основе ХПН, однако общими проявлениями его, как правило, являются:

- альбуминурия,
- цилиндрурия;
- микрогематурия;
- лейкоцитурия (при ХПН, обусловленной хроническим пиелонефритом);
- изогипостенурия.

Следует подчеркнуть, что такие проявления мочевого синдрома, как **протеинурия**, цилиндрурия, микрогематурия в терминальной фазе могут быть выражены незначительно (вследствие затухания воспалительного процесса, низкой клубочковой фильтрации и, следовательно, незначительной протеинурии).

Общий анализ крови характеризуется прогрессирующей гипорегенераторной анемией, лейкоцитозом (иногда с токсической зернистостью нейтрофилов), тромбоцитопенией (она может обусловить развитие геморрагического диатеза).

При компьютерном томографическом и ультразвуковом исследовании, как правило, определяется значительное уменьшение почек в размерах. Это же можно видеть и на обзорной рентгенограмме почек. В последние годы все чаще обнаруживаются случаи ХПН, обусловленные амилоидозом почек, при этом на рентгенограммах и томограммах выявляются «большие» почки.

Классификация

Общепринятой классификации ХПН не существует. Наиболее распространена классификация Н. А. Лопаткина и И. Н. Кучинского (1973), согласно которой различают четыре стадии клинического течения ХПН латентную, компенсированную, **интермиттирующую** и терминальную. Терминальная стадия включает четыре периода: I, II_А, II_В, III.

Классификация ХПН по Н. А. Лопаткину и И. Н. Кучинскому представлена в табл. 95, 96.

Комментарии к классификации ХПН Н. Л. Лопаткина и И. Н. Кучинского.

Латентная стадия ХПН характеризуется отсутствием клинических проявлений хронической почечной недостаточности. Клубочковая фильтрация снижена до 45–60 мм/мин, возможно небольшое повышение

Табл 95 Стадии ХПН(ранние, доуремические)

Клинико-лабораторные признаки	Стадия		
	Латентная	Компенсированная	Интермиттирующая
Жалобы	Нет	Диспепсия, сухость во рту, утомляемость	Слабость, головная боль, нарушение сна, жажда, тошнота
Диурез	В пределах нормы	Легкая полиурия	Выраженная полиурия
Гемоглобин, г/л	Более 110	100–110	90–100
Проба Зимницкого	Норма	Разница между максимальной и минимальной плотностью мочи менее 8	Гипоизостенурия
Мочевина крови, ммоль/л	До 88	88–100	100–199
Креатинин крови, ммоль/л	До 0,18	0,2–0,28	0,3–0,6
Клубочковая фильтрация по креатинину, мл/мин	45–60	30–40	20–30
Осмолярность мочи, мосмоль/л	450–500	До 400	Менее 250
«Средние молекулы» крови (Ед)	0,25–0,35	0,36–0,45	0,46–0,55
Электролиты крови	В пределах нормы	Редко гипонатриемия	Часто гипонатриемия, гипокальциемия
Метаболический ацидоз	Отсутствует	Отсутствует	Умеренный

содержания в крови **креатинина**, мочевины. Эти проявления ХПН больного не беспокоят и обнаруживаются случайно. Латентная стадия болезни самая благоприятная, своевременное ее обнаружение, ликвидация причин ХПН могут приостановить процесс, отсрочить на много лет развитие **последующих** стадий ХПН.

Компенсированная стадия ХПН проявляется легкой диспепсией, сухостью во рту, изменением цвета кожи, утомляемостью. Клубочковая фильтрация снижается до **30–40** мл/мин, отмечаются полиурия, жажда. Компенсация ХПН происходит за счет включения многих органов и систем (печень, кишечник, кожа), поэтому прогрессирующего роста азотемии нет. Компенсаторную роль играет также полиурия.

Интермиттирующая стадия ХПН клинически характеризуется тем, что удовлетворительное состояние больных часто сменяется резким ухудшением состояния, когда усиливаются жажда, тошнота, адинамия при сохраненном диурезе, **клубочковая** фильтрация снижается до **20–30** мл/мин. Ухудшение течения ХПН обычно развивается вследствие обострения **интеркуррентного** заболевания (грипп, ангина, пневмония), либо

Табл 96 Классификация терминальной стадии хронической почечной недостаточности

Период клинического течения	Клиническая характеристика	Лечение
0	По течению напоминает интермиттирующую стадию Водовыделительная функция почек сохранена, азотемия без тенденции к быстрому росту (мочевина крови до 25 ммоль/л), клубочковая фильтрация 10–15 мл/мин, «средние» молекулы крови до 0,6 Ед водные и электролитные нарушения не выражены	Консервативное
I	Водовыделительная функция почек сохранена Клубочковая фильтрация менее 10 мл/мин Значительная азотемия (мочевина крови 25–38 ммоль/л, креатинин до 1,0 ммоль/л) средние молекулы до 0,75 Ед Умеренные метаболический ацидоз и электролитные нарушения	Консервативное, подготовка к гемодиализу, пересадка почек без диализотерапии
IIA	Олигоанурия, задержка жидкости в тканях, дисэлектролитемия, гиперазотемия (мочевина крови выше 35 ммоль/л, креатинин крови выше 1,1 ммоль/л), клубочковая фильтрация ниже 5 мл/мин Обратимые изменения сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия не выше 200/120 мм рт.ст. Недостаточность кровообращения II ст	Хронический гемодиализ, подготовка к трансплантации почки
IIБ	Те же данные, что при IIA ст., но более тяжелая сердечная недостаточность с нарушением кровообращения в большом и малом кругах, злокачественная артериальная гипертензия, полисерозиты	Гемодиализ по индивидуальным показаниям Пересадка почки рискованна
III	Тяжелая уремия, гиперазотемия (мочевина крови 60 ммоль/л и выше, креатинин 2 ммоль/л и выше) содержание средних молекул в крови 1,76 и выше Гиперкалиемия, декомпенсированный метаболический ацидоз, дистрофия внутренних органов	Симптоматическое лечение

вследствие окклюзии мочевыводящих путей конкрементом, опухолью. Для этой стадии характерна обратимость клинико-биохимических проявлений ХПН, однако период обострения может затянуться на несколько недель и месяцев.

Терминальная стадия ХПН характеризуется прогрессивным развитием клиники уремии вследствие гибели и фиброзного замещения большинства (85–90%) нефронов. В зависимости от глубины поражения и сохранившихся адаптационных возможностей организма терминальная стадия проявляется различными формами клинического течения (табл. 97). Различные авторы выделяют степени тяжести и стадии ХПН (табл. 98).

Табл. 97. Стадии ХПН по М. Я. Ратнер

Стадия	Концентрация креатинина в крови
1	0.18–0.44 ммоль/л;
2	0.44–0.88 ммоль/л;
3	0.88–1.32 ммоль/л;
4	Больше 1.32 ммоль/л.

Табл. 98. Степени тяжести ХПН (А. А. Пелешук, 1980)

Степень	Креатининемия, ммоль/л	Кальциемия, ммоль/л	Магнмемия, ммоль/л	Гемоглобин, г/л
Начальная	0.176–0.352	2.25–2.00	0.9–1.09	135–119
Выраженная	0.353–0.701	2.01–1.94	1.09–1.36	118–89
Тяжелая	0.702–1.055	1.93–1.85	1.36–1.59	88–66
Терминальная	Больше 1.055	Меньше 1.85	Больше 1.59	Меньше 66

Стадии ХПН по Е. М. Тарееву:

1. Консервативная стадия с величиной клубочковой фильтрации примерно 15–40 мл/мин с большими возможностями консервативного лечения.
2. Терминальная стадия (фаза) с фильтрацией около 15 мл/мин и ниже, когда должен обсуждаться вопрос о внепочечном очищении (гемодиализ, перитонеальный диализ) или пересадка почки.

А. Ю. Николаев и Ю. С. Милованов (1999) описывают 3 стадии ХПН, исходя из величины клубочковой фильтрации (КФ).

Начальная стадия ХПН (снижение КФ до 40–60 мл/мин). ХПН протекает латентно, возможны полиурия, умеренная анемия, у 40–50% больных — артериальная гипертензия. Лечение проводится консервативно.

Консервативная стадия ХПН (КФ 15–40 мл/мин). Больных беспокоят слабость, полиурия, **никтурия**, у большинства больных — артериальная гипертензия, выраженная анемия. Проводится консервативная терапия, сохраняющая остаточную функцию почек. Гемодиализ не проводят.

Терминальная стадия ХПН (КФ ниже 15 мл/мин). У больных олигурия, выраженные клинические признаки уремии, тяжелые нарушения водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, поражение нервной системы, миокарда. Больные нуждаются в диализной терапии и трансплантации почек.

Широкое распространение в клинической практике получила классификация ХПН С. И. Рябова (2000) (табл. 99).

Уремическая кома

Уремическая кома — финал хронической почечной недостаточности. В большинстве случаев характерно постепенное развитие симптомов.

Табл. 99. Классификация ХПН (С. И. Рябов, 2000)

Стадия	Фаза	Креатинин крови ммоль/л	Величина клубочковой фильтрации	Форма	Группа в зависимости от лечебных мероприятий
I (латентная)	A	Норма	Норма, могут быть нарушены пробы на разведение и концентрацию	Обратимая	0
	Б	Повышен до 0.13	Снижена, но составляет не менее 50% от должной		0
II (азотемическая)	A	0.14–0.44	20–50% от должной	Стабильная	1
	Б	0.45–0.71	10–20% от должной	Прогрессирующая	
III (уремическая)	A	0.72–1.24	5–10% от должной		2
	Б	1.25 и выше	Ниже 5% от должной		2, 3

Примечание: группа 0 — лечение основного заболевания; группа 1 — назначение малобелковой диеты и консервативных методов лечения; группа 2 — гемодиализ, трансплантация; группа 3 — симптоматическая терапия.

Вначале беспокоят резкая слабость, головная боль, тошнота, кожный зуд, бессонница, появление «тумана», «пелены» перед глазами. Больные становятся беспокойными, редко — агрессивными; в дальнейшем наступают безразличие, сонливость, которые переходят в сопорозное состояние и кому. При осмотре отмечают бледность и сухость кожи, кристаллы мочевины на ней в виде **отрубевидного** налета, следы расчесов, отеки лица, конечностей, узкие зрачки. Слизистая полости рта сухая, с кровоизлияниями. Отмечаются фибриллярные подергивания мышц, иногда судороги. Сухожильные рефлексы повышены. Из рта ощущается аммиачный запах. Дыхание вначале глубокое, шумное, затем становится поверхностным, неправильным (вплоть до дыхания Чейна-Стокса). Отмечается тахикардия, границы сердца расширены преимущественно влево, тоны сердца глухие, прослушивается шум трения перикарда. Артериальное давление повышено. У некоторых больных возможны кровавая рвота, напряжение мышц живота (уремический перитонит). Характерна анурия или олигурия.

Содержание в крови мочевины обычно выше 30 ммоль/л, креатинина — выше 1000 мкмоль/л, натрия — выше 150 ммоль/л, осмолярность плазмы — выше 330 мосм/л. Характерен декомпенсированный метаболический ацидоз. **Осмолярность** мочи обычно ниже 500 мосм/л. Клубочковая фильтрация ниже 10 мл/мин.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи.
2. Суточный диурез и количество выпитой жидкости.
3. Анализ мочи по Зимницкому, Нечипоренко.

4. БАК. общий белок, белковые фракции, мочеви́на, креатинин, билирубин, **трансаминазы**, альдолазы, калий, кальций, натрий, хлориды, кислотно-щелочное равновесие.
5. Радиоизотопная **ренография** и сканирование почек.
6. Ультразвуковое сканирование почек.
7. Исследование глазного дна.
8. Электрокардиография.

Примеры формулировки диагноза

При оформлении диагноза указываются вначале основное заболевание, затем стадия хронической почечной недостаточности и ее основные синдромы.

1. Хронический гломерулонефрит, смешанная (**нефротическо-гипертоническая**) форма, фаза обострения, хроническая почечная недостаточность, **интермиттирующая** стадия, умеренно выраженная гипохромная анемия.
2. Хронический двусторонний пиелонефрит, фаза обострения, хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия, период I, гипохромная анемия, артериальная гипертензия.

МКБ-10. КЛАСС XIV. БОЛЕЗНИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ (N00-N99)

Гломерулярные болезни (N00-N08)

- N00 *Острый нефритический синдром*
- N01 *Быстро прогрессирующий нефритический синдром*
- N02 *Рецидивирующая и устойчивая гематурия*
- N03 *Хронический нефритический синдром*
- N04 *Нефритический синдром*
- N05 *Нефритический синдром неуточненный*
- N06 *Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением*
- N07 *Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках*
- N08* *Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках*
- N08.0* Гломерулярные поражения при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках
- N08.1* Гломерулярные поражения при новообразованиях
- N08.2* Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях
- N08 3* Гломерулярные поражения при сахарном диабете (E10-14+ с общим четвертым знаком .2)
- N08 4* Гломерулярные поражения при других болезнях эндокринной системы, расстройствах питания и нарушениях обмена веществ
- N08 5* Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани
- N08.8* Гломерулярные поражения при других болезнях, классифицированных в других рубриках

Тубулоинтерстициальные болезни почек (N10-N16)

- N10 *Острый тубулоинтерстициальный нефрит*
- N11 *Хронический тубулоинтерстициальный нефрит*
- N11 0 Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом
- N11 1 Хронический обструктивный пиелонефрит
- N11.8 Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты
- N11.9 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный
- N12 *Тубулоинтерстициальный нефрит, неуточненный как острый или хронический*

- N13 *Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия*
- N13.0 Гидронефроз с обструкцией лоханочно-мочеточникового соединения
- N13.1 Гидронефроз со стриктурой мочеточника, не классифицированный в других рубриках
- N13.2 Гидронефроз с обструкцией почки и мочеточника камнем
- N13.3 Другие и неуточненные гидронефрозы
- N13.4 Гидроуретер
- N13.5 Перегиб и стриктура мочеточника без гидронефроза
- N13.6 Пионефроз
- N13.7 Уропатия, обусловленная пузырно-мочеточниковым рефлюксом
- N13.8 Другая обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия
- N13.9 Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия неуточненная
- N14 *Тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарственными средствами и тяжелыми металлами*
- N14.0 Нефропатия, вызванная **аналгетическими** средствами
- N14.1 Нефропатия, вызванная другими лекарственными средствами, медикаментами или биологически активными веществами
- N14.2 Нефропатия, вызванная неуточненным лекарственным средством, медикаментом или биологически активным веществом
- N14.3 Нефропатия, вызванная тяжелыми металлами
- N14.4 Токсическая **нефропатия**, не классифицированная в других рубриках
- N15 *Другие **тубулоинтерстициальные** болезни почек*
- N15.0 Балканская нефропатия
- N15.1 Абсцесс почки и околопочечной клетчатки
- N15.8 Другие уточненные тубулоинтерстициальные поражения почек
- N15.9 Тубулоинтерстициальное поражение почек неуточненное
- N16* ***Тубулоинтерстициальные** поражения почек при болезнях, классифицированных в других рубриках*
- N16.0* Тубулоинтерстициальные поражения почек при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках
- N16.1* Тубулоинтерстициальное поражение почек при новообразованиях
- N16.2* Тубулоинтерстициальное поражение почек при болезнях крови и нарушениях, вовлекающих **иммунный** механизм
- N16.3* Тубулоинтерстициальное поражение почек при нарушениях обмена веществ
- N16.4* Тубулоинтерстициальные поражения почек при системных болезнях соединительной ткани
- N16.5* Тубулоинтерстициальные поражения почек при отторжениях трансплантата (T86.-+)
- N16.8* Тубулоинтерстициальные поражения почек при других болезнях классифицированных в других рубриках

Почечная недостаточность (N17-N19)

- N17 *Острая почечная недостаточность*
N17.0 Острая почечная недостаточность с **тубулярным** некрозом
N17.1 Острая почечная недостаточность с острым **кортикальным** некрозом
N17.2 Острая почечная недостаточность с медулярным некрозом
N17.8 Другая острая почечная недостаточность
N17.9 Острая почечная недостаточность неуточненная
N18 *Хроническая почечная недостаточность*
N18.0 Терминальная стадия поражения почек
N18.8 Другие проявления хронической почечной недостаточности
N18.9 Хроническая почечная недостаточность неуточненная
N19 *Почечная недостаточность неуточненная*

Мочекаменная болезнь (N20-N23)

- N20 *Камни почек и мочеточника*
N20.0 Камни почки
N20.1 Камни мочеточника
N20.2 Камни почек с камнями мочеточника
N20.9 **Мочевые** камни неуточненные
N21 *Камни нижних отделов мочевых путей*
N21.0 Камни в мочевом пузыре
N21.1 Камни в уретре
N21.8 Другие камни в **нижних** отделах мочевых путей
N21.9 Камни в нижних отделах мочевых путей неуточненные
N22 *Камни мочевых путей при болезнях, классифицированных в других рубриках*
N22.0 Мочевые камни при шистоматозе [**бильгарциозе**] (B65.-+)
N22.8 Камни мочевых путей при других заболеваниях, классифицированных в других рубриках
N23 *Почечная колика неуточненная*

Другие болезни почки и мочеточника (N25-N29)

- N25 *Нарушения, развивающиеся в результате дисфункции почечных канальцев*
N25.0 Почечная **остеодистрофия**
N25.1 **Нерогенный** несахарный диабет
N25.8 Другие нарушения, обусловленные дисфункцией почечных канальцев
N25.9 Нарушение, возникшее в результате дисфункции почечных канальцев, неуточненное
N26 *Сморщенная почка неуточненная*
N27 *Маленькая почка неясного генеза*
N27.0 Маленькая почка односторонняя
N27.1 Маленькая почка двусторонняя
N27.9 Маленькая почка неуточненная
N28 *Другие болезни почки и мочеточника, не классифицированные в других рубриках*

- N28.0 Ишемия или инфаркт почки
- N28.1 Киста почки приобретенная
- N28.8 Другие уточненные болезни почек и мочеточника
- N28.9 Болезнь почки и мочеточника неуточненная
- N29* *Другие поражения почки и мочеточника при болезнях, классифицированных в других рубриках*
- N29.0* Поздний сифилис почки (A52.7+)
- N29.1* Другие поражения почки и мочеточника при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках
- N29.8* Другие поражения почки и мочеточников при других болезнях, классифицированных в других рубриках

Другие болезни мочевой системы (N30-N39)

- N30 *Цистит*
- N30.0 Острый цистит
- N30.1 **Интерстициальный** цистит (хронический)
- N30.2 Другой хронический цистит
- N30.3 Тригонит
- N30.4 Лучевой цистит
- N30.8 Другие циститы
- N30.9 Цистит неуточненный
- N32 *Другие поражения мочевого пузыря*
- N32.0 **Обтурация** шейки мочевого пузыря
- N32.3 Дивертикул мочевого пузыря
- N32.4 Разрыв мочевого пузыря нетравматический
- N35 *Стриктура уретры*
- N35.0 **Посттравматическая** стриктура уретры
- N35.1 Постинфекционная стриктура уретры, не классифицированная в других рубриках
- N35.8 Другая стриктура уретры
- N35.9 Стриктура уретры неуточненная
- N36 *Другие болезни уретры*
- N36.2 Уретральный карбункул

Имеются в продаже:

- А. Н. Окорочков. Лечение болезней **внутренних** органов, тома 1, 2, 3 (книга 1), 3 (книга 2).
- А. Н. Окорочков. Диагностика болезней **внутренних** органов, тома 1, **2, 3, 4, 5.**
- Ю. И. **Бернадский**. Основы **челюстно-лицевой** хирургии и хирургической стоматологии. 3-е изд., **перераб. и дополненное.**
- Ю. И. **Бернадский**. Травматология и восстановительная хирургия **черепно-челюстно-лицевой** области. 3-е изд., **перераб. и дополненное.**
- А. Э. **Гуцан**. **Челюстно-лицевые** операции. *Справочник.*
- Д. Фэлэйс. Экстренная помощь в стоматологии, *пер. с англ.*
- С. В. Капустин. УЗИ мочевого пузыря, мочеточников и почек.
- Р. Биссет. **Дифференциальный** диагноз **при** абдоминальном УЗИ, *пер. с англ.*
- К. **Уиллис**. Атлас тазовой хирургии, *пер. с англ.*
- Г. **Винд**. Прикладная лапароскопическая анатомия (брюшная полость, малый таз), *пер. с англ.*
- Руководство по технике **врачебных** манипуляций, под ред. Г. **Чен**, *пер. с англ.*, 2-е изд., пер. и доп.
- Б. Чернов. Фармакотерапия неотложных состояний, *пер. с англ.*
- Дж. Нельсон. **Антибактериальная** терапия в педиатрии, *пер. с англ.*
- Ю. Б. Мартов и соавт. Хирургия язвенной болезни.
- Ю. Б. Мартов и соавт. Острый деструктивный панкреатит.
- А. И. **Ятусевич** и соавт. Ветеринарная и медицинская паразитология. *Энциклопедический справочник.*
- А. Я. Катин. **Акупунктурная сегментно-зональная вегетотерапия.**

Для оптовых заказчиков:

В Республике Беларусь:

210035, г. Витебск, а/я 29.
Тел. : +375 212 235 705, 235 707;
факс: +375 212 235 705
www.belmedkniga.vitebsk.by
e-mail: bchernin@mail.ru

В России:

«МЕДпресс», тел. +7 095 928 3730
e-mail. medpress@mtu-net.ru

«ТОП-книга», тел. +7 3832 361 026, 361 027
www.top-kniga.ru
e-mail: bojko_s@top-kniga.ru

В Украине:

«Книга-плюс», тел. +380 44 246 8054
e-mail: bookplus@gu.kiev.ua

Диагностика болезней внутренних органов

Том 1

Диагностика болезней органов пищеварения

Том 2

Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани

Диагностика эндокринных заболеваний

Том 3

Диагностика болезней органов дыхания

Том 4

Диагностика болезней системы крови

Том 5

Диагностика болезней системы крови

Диагностика болезней почек

Лечение болезней внутренних органов

Том 1

Лечение болезней органов дыхания

Лечение болезней органов пищеварения

Том 2

Лечение ревматических заболеваний

Лечение эндокринных заболеваний

Лечение болезней почек

Том 3, книга 1

Лечение болезней сердца и сосудов

Том 3, книга 2

Лечение болезней сердца и сосудов (окончание)

Лечение болезней системы крови

Производственно-практическое издание

Редакторы: *Ф. И. Плешков, Б. И. Чернин, Н. Э. Бабарыкина*

Обложка *Ф. И. Плешкова*

Оригинал-макет *В. А. Костюченко*

Подписано в печать с оригинала-макета 24.08.2001. Формат 84×108¹/₃₂.

Бумага газетная. Гарнитура Тип Тайме.

Усл. печ. л. 26,88. Уч.-изд. л. 24,76.

Тираж 15 000 экз. Заказ 2447.

ООО «Медицинская литература». Лицензия ЛР № 065380.

117071, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 13/2.

При участии издателя Б. И. Чернина. Лицензия ЛВ № 287.

210035, г. Витебск-35, а/я 29.

Налоговая льгота — Общегосударственный классификатор
Республики Беларусь ОКРБ 007-98, ч. 1; 22.11.20.500.

Республиканское унитарное предприятие

«Издательство «Белорусский Дом печати».

220013, Минск, пр. Ф. Скорины, 79.

